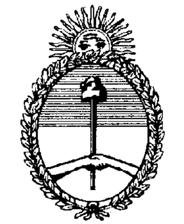
BOLETIN  OFICIAL

DE LA REPUBLICA ARGENTINA

BUENOS AIRES, MARTES 29 DE ABRIL DE 1997 AÑO CV $ 0,70

Nº 28.636

1ª LEGISLACION Y AVISOS OFICIALES

MINISTERIO DE JUSTICIA
DR. ELIAS JASSAN
MINISTRO

DIRECCION NACIONAL DEL REGISTRO OFICIAL
DR. RUBEN A. SOSA
DIRECTOR NACIONAL

Domicilio legal: Suipacha 767
1008 - Capital Federal

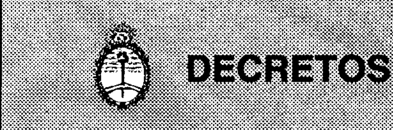
Tel. y Fax 322-3788/3949/
3960/4055/4056/4164/4485

~ ~

http://www.jus.gov.ar/servi/boletin/
Sumario 1ª Sección
(Síntesis Legislativa)

Sumario 3ª Sección
(Contrataciones del Estado)
~ ~
e-mail: boletin@jus.gov.ar

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual
Nº 712.478



ADHESIONES OFICIALES

Decreto 305/97

Declárase de interés nacional la participación de la Delegación Argentina en la 15ª Macabeada Mundial.

Bs. As., 4/4/97

VISTO el Expediente Nº 031465-96-28 del registro de la Presidencia de la Nación, mediante el cual la Federación Argentina de Centros Comunitarios Macabeos (FACCMA) solicita se declare de interés nacional la participación de la Delegación Argentina en la 15ª Macabeada Mundial a realizarse en Israel del 14 al 24 de julio de 1997, y

CONSIDERANDO:

Que este tradicional evento deportivo es el de mayor arraigo e importancia entre las comunidades judías del mundo y uno de los principales en la agenda del Comité Olímpico Internacional.

Que la República Argentina ha participado en forma permanente de este certamen mundial, alcanzando su performance más destacada en la última edición del mismo.

Que la delegación argentina estará constituida por los más selectos representantes de las 50 instituciones judeo-argentinas que integran la FACCMA.

Que esta participación representa una genuina contribución al desarrollo de los nobles valores del deporte y de la integración comunitaria.

Que el presente se dicta en ejercicio de las atribuciones emergentes del artículo 99, inciso 1) de la Constitución Nacional.

Por ello,

EL PRESIDENTE
DE LA NACION ARGENTINA
DECRETA:

Artículo 1º — Declárase de interés nacional la participación de la Delegación Argentina en la 15ª Macabeada Mundial que se celebrará en el Estado de Israel del 14 al 24 de julio de 1997.

Art. 2º — Comuníquese, publíquese, dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial y archívese.— MENEM. — Guido Di Tella.

POLICIA FEDERAL ARGENTINA

Decreto 368/97

Nombramientos "Alta en Comisión", con carácter de excepción.

Bs. As., 24/4/97

VISTO el Expediente Nº 461-01-003050/95 en DOS (2) Cuerpos del registro de la POLICIA FEDERAL ARGENTINA, y

CONSIDERANDO:

Que el señor Jefe de la POLICIA FEDERAL ARGENTINA solicita el nombramiento, con carácter de excepción, en el grado de SUBINSPECTOR - AGRUPAMIENTO PROFESIONAL - ESCALAFON SANIDAD -, en la Especialidad MEDICO, para desempeñarse en dependencias de la DIRECCION GENERAL DE SANIDAD POLICIAL, de los Doctores Darío Fabián VENDITTI, Emilio Francisco STYBLO y Claudio Daniel CROCI.

Que los nombrados fueron propuestos para cubrir los cargos citados en el grado señalado precedentemente por la Comisión de Selección que interviniera en el respectivo llamado a concurso abierto con el fin de discernir el resultado del mismo.

Que asimismo, el nombramiento de los mencionados profesionales deberá disponerse con carácter de excepción, toda vez que se llevará a cabo sin atender a las prescripciones de los artículos 163 y 166 del Decreto Nº 1866 del 26 de julio de 1983.

Que la Institución Policial pone de manifiesto un marcado interés en efectivizar la incorporación de los aludidos profesionales, por contar los mismos con la experiencia y capacitación que se requiere para los cargos a cubrir lo cual permitiría reforzar la labor que desempeña la Fuerza Policial.

Que ha tomado intervención la DIRECCION GENERAL DE ASUNTOS JURIDICOS del MINISTERIO DEL INTERIOR.

Que el presente se dicta en uso de las facultades conferidas por el artículo 99, inciso 1), de la CONSTITUCION NACIONAL.

Por ello,

EL PRESIDENTE
DE LA NACION ARGENTINA
DECRETA:

Artículo 1º — Nómbrase "Alta en Comisión", con carácter de excepción, en la POLICIA FEDERAL ARGENTINA, en el grado de SUBINSPECTOR - AGRUPAMIENTO PROFESIONAL - ESCALAFON SANIDAD - en la Especialidad MEDICO, para desempeñarse en dependencias de la DIRECCION GENERAL DE SANIDAD POLICIAL, a los doctores Darío Fabián VENDITTI (M. I. Nº 17.279.227), Emilio Francisco STYBLO (M. I. Nº 17.366.750) y Claudio Daniel CROCI (M. I. Nº 20.521.387).

Art. 2º — Comuníquese, publíquese, dése a la DIRECCION NACIONAL DEL REGISTRO OFICIAL y archívese. — MENEM. — Carlos V. Corach.

CONVENIOS

Decreto 369/97

Apruébanse convenios suscriptos por el Ministerio de Trabajo y Seguridad Social con la Provincia de Santa Fe, sobre cooperación en materia de empleo y capacitación laboral, inspección del trabajo y relaciones laborales.

Bs. As., 24/4/97

VISTO el Expediente Nº 1.009.711/96 del Registro del MINISTERIO DE TRABAJO Y SEGURIDAD SOCIAL, en el que lucen agregados TRES (3) convenios celebrados con la Provincia de SANTA FE, sobre cooperación en materia de empleo y capacitación laboral, inspección del trabajo y relaciones laborales, y

SUMARIO

CONSIDERANDO:

Que el desempleo es un grave problema social al que tanto el GOBIERNO DE LA PROVINCIA DE SANTA FE, como el GOBIERNO DE LA NACION, han decidido enfrentar con el concurso de los empleadores, de los trabajadores y de sus respectivas organizaciones representativas.

Que las partes firmantes de los mentados acuerdos están firmemente decididas a sumar esfuerzos en la promoción del desarrollo económico, en la creación de nuevos empleos productivos, y en la mejora de las condiciones de trabajo.

Que en esta línea de acción es preciso promover la reorganización de todo el aparato productivo provincial, facilitar su integración en los mercados internacionales, reforzar la cultura del trabajo y fundamentalmente, elevar el nivel de capacitación de los recursos humanos provinciales.

Que para contribuir a resolver el problema del desempleo es imprescindible que los empleadores y los trabajadores conozcan las oportunidades que brindan las leyes y decretos nacionales sobre la reforma laboral.

Que es preciso difundir las ventajas de la nueva Ley Nº 24.467, que pone al alcance de las pequeñas empresas instrumentos para simplificar los requisitos administrativos y para incidir en la negociación colectiva que les atañe, bien sea a través de la celebración de convenios colectivos de trabajo para la pequeña empresa, bien a través de la incorporación de un capítulo específico dentro de los convenios de rama o sector.

Que los procedimientos preventivos de crisis constituyen una instancia de negociación entre la empresa en dificultades y sus trabajadores, destinada a amortiguar los efectos de la crisis y defender el empleo viable, resultando aconsejable que ambas jurisdicciones coordinen los criterios de tramitación e intercambien la información disponible.

Que la reducción de litigiosidad y de los sobrecostos que la misma genera es una meta compartida por las partes firmantes. Que en este sentido, el establecimiento de instancias previas y obligatorias de conciliación laboral constituye una medida adecuada.

Que la recolección y organización de datos sobre el mercado provincial de trabajo y sobre las actuaciones administrativas y judiciales que repercuten sobre dicho mercado, es de especial utilidad para adecuar las medidas de política de empleo.

Que el ingreso de trabajadores extranjeros al mercado provincial de trabajo, y en especial el trabajo de residentes ilegales en nuestro país, provoca serias distorsiones en materia de empleo y desempleo.

Que el trabajo no registrado así como las diversas modalidades de fraude laboral constituyen un grave problema social que vulnera los derechos fundamentales de los trabajadores, pone en peligro el financiamiento de las prestaciones sociales y quiebra las reglas de la competencia leal entre empresas.

Que tanto el Gobierno de la Provincia como el Gobierno de la Nación han decidido enfrentar ambos problemas con el concurso de los empleadores, de los trabajadores y de sus respectivas organizaciones representativas.

Que las nuevas leyes laborales y la reducción de las cargas sociales actualmente en vigor, privan de todo sustento a aquellas prácticas y obligan a reforzar las tareas de regularización de las relaciones laborales.

Que las partes están firmemente decididas a coordinar sus esfuerzos y sus servicios para alcanzar tal regularización.

Que la celebración de estos acuerdos tiene por objeto la concreción de esos objetivos y propósitos comunes de la Provincia y el Gobierno Nacional.

Que el SISTEMA FEDERAL importa asignación de competencia a las jurisdicciones federal y provincial; ello no implica por cierto, subordinación de los estados provinciales al GOBIERNO CENTRAL, pero sí coordinación de esfuerzos y funciones dirigidos al bien común general, tarea en la que ambas jurisdicciones han de colaborar para la consecución eficaz de aquel fin, sin que ello importe enfrentamiento de poderes sino unión de ellos, en vista de metas comunes.

Que se trata de comprender al federalismo más allá del marco estricto de la Constitución formal, de manera compatible con su espíritu, como un "modo" y una "técnica" de encarar los problemas que rodean el reparto de competencias a las que ya no se interpreta como solitarias o inconexas, sino como concertables coordinadamente.

Que el presente acto se dicta en uso de las atribuciones emergentes del artículo 99, inciso 1º) de la CONSTITUCION NACIONAL.

Por ello,

EL PRESIDENTE
DE LA NACION ARGENTINA
DECRETA:

Artículo 1º — Apruébanse los TRES (3) convenios suscriptos por el señor MINISTRO DE TRABAJO Y SEGURIDAD SOCIAL, don José Armando CARO FIGUEROA con el Gobernador de la Provincia de SANTA FE, don Jorge Alberto OBEID, a través de los cuales se ha acordado la cooperación en materia de empleo y capacitación laboral, inspección del trabajo y relaciones laborales que, como Anexo I, forman parte integrante del presente.

Art. 2º — Comuníquese, publíquese, dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial y archívese. — MENEM. — Jorge A. Rodríguez. — José A. Caro Figueroa. — Carlos V. Corach. — Roque B. Fernández.

NOTA: Este Decreto se publica sin el Anexo I. La documentación no publicada puede ser consultada en la Sede Central de esta Dirección Nacional (Suipacha 767, Capital Federal).

CONDECORACIONES

Decreto 370/97

Apruébase un Acta mediante la cual se acuerda una condecoración al Encargado de Negocios de la Embajada de la República Arabe Siria en la República.

Bs. As., 24/4/97

VISTO lo establecido por el Decreto Ley Nº 16.629 del 17 de diciembre de 1957, ratificado por la Ley Nº 14.467, por el que se creó la "ORDEN DE MAYO", y

CONSIDERANDO:

Que el Consejo de la Orden ha prestado acuerdo a la propuesta de condecorar al señor Encargado de Negocios de la Embajada de la REPUBLICA ARABE SIRIA en la República, Ministro Dr. D. Nader NADER, quien se ha hecho acreedor al honor y al reconocimiento de la Nación.

Que toca al PODER EJECUTIVO NACIONAL dictar la medida aprobatoria complementaria prevista en el artículo 6º del Decreto Ley Nº 16.629 del 17 de diciembre de 1957, ratificado por Ley Nº 14.467.

Por ello,

EL PRESIDENTE
DE LA NACION ARGENTINA
DECRETA:

Artículo 1º — Apruébase el Acta del Consejo de la "ORDEN DE MAYO", suscripta el 28 de agosto de 1996, mediante la cual se acuerda la condecoración de la "ORDEN DE MAYO AL MERITO", en el grado de GRAN OFICIAL, al señor Encargado de Negocios de la Embajada de la REPUBLICA ARABE SIRIA en la República, Ministro Dr. D. Nader NADER.

Art. 2º — Extiéndase el correspondiente diploma, de acuerdo con lo estipulado por el artículo 19 de la Reglamentación de la "ORDEN DE MAYO" aprobada por el Decreto Nº 16.644 del 18 de diciembre de 1957.

Art. 3º — Comuníquese, publíquese, dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial y archívese. — MENEM. — Guido Di Tella.

CONVENIOS

Decreto 371/97

Apruébanse convenios suscriptos por el Ministerio de Trabajo y Seguridad Social con la Provincia de La Pampa, sobre cooperación en materia de empleo y capacitación laboral, inspección del trabajo y relaciones laborales.

Bs. As., 24/4/97

VISTO el Expediente Nº 1.009.652/96 del Registro del MINISTERIO DE TRABAJO Y SEGURIDAD SOCIAL, en el que lucen agregados TRES (3) convenios celebrados con la Provincia de LA PAMPA, en materia de cooperación en materia de empleo y capacitación laboral, inspección del trabajo y relaciones laborales, y

CONSIDERANDO:

Que el desempleo es un grave problema social al que tanto el GOBIERNO DE LA PROVINCIA DE LA PAMPA, como el GOBIERNO DE LA NACION, han decidido enfrentar con el concurso de los empleadores, de los trabajadores y de sus respectivas organizaciones representativas.

Que las partes firmantes de los mentados acuerdos están firmemente decididas a sumar esfuerzos en la promoción del desarrollo económico, en la creación de nuevos empleos productivos, y en la mejora de las condiciones de trabajo.

Que en esta línea de acción es preciso promover la reorganización de todo el aparato productivo provincial, facilitar su integración en los mercados internacionales, reforzar la cultura del trabajo y fundamentalmente, elevar el nivel de capacitación de los recursos humanos provinciales.

Que para contribuir a resolver el problema del desempleo es imprescindible que los empleadores y los trabajadores conozcan las oportunidades que brindan las leyes y decretos nacionales sobre la reforma laboral.

Que es preciso difundir las ventajas de la nueva Ley Nº 24.467, que pone al alcance de las pequeñas empresas instrumentos para simplificar los requisitos administrativos y para incidir en la negociación colectiva que les atañe, bien sea a través de la celebración de convenios colectivos de trabajo para la pequeña empresa, bien a través de la incorporación de un capítulo específico dentro de los convenios de rama o sector.

Que los procedimientos preventivos de crisis constituyen una instancia de negociación entre la empresa en dificultades y sus trabajadores, destinada a amortiguar los efectos de la crisis y defender el empleo viable, resultando aconsejable que ambas jurisdicciones coordinen los criterios de tramitación e intercambien la información disponible.

Que la reducción de litigiosidad y de los sobrecostos que la misma genera es una meta compartida por las partes firmantes.

Que en este sentido, el establecimiento de instancias previas y obligatorias de conciliación laboral constituye una medida adecuada.

Que la recolección y organización de datos sobre el mercado provincial de trabajo y sobre las actuaciones administrativas y judiciales que repercuten sobre dicho mercado, es de especial utilidad para adecuar las medidas de política de empleo.

Que el ingreso de trabajadores extranjeros al mercado provincial de trabajo, y en especial el trabajo de residentes ilegales en nuestro país, provoca serias distorsiones en materia de empleo y desempleo.

Que el trabajo no registrado así como las diversas modalidades de fraude laboral constituyen un grave problema social que vulnera los derechos fundamentales de los trabajadores, pone en peligro el financiamiento de las prestaciones sociales y quiebra las reglas de la competencia leal entre empresas.

Que tanto el Gobierno de la Provincia como el Gobierno de la Nación han decidido enfrentar ambos problemas con el concurso de los empleadores, de los trabajadores y de sus respectivas organizaciones representativas.

Que las nuevas leyes laborales y la reducción de las cargas sociales actualmente en vigor, privan de todo sustento a aquellas prácticas y obligan a reforzar las tareas de regularización de las relaciones laborales.

Que las partes están firmemente decididas a coordinar sus esfuerzos y sus servicios para alcanzar tal regularización.

Que la celebración de estos acuerdos tiene por objeto la concreción de esos objetivos y propósitos comunes de la Provincia y el Gobierno Nacional.

Que el SISTEMA FEDERAL importa asignación de competencia a las jurisdicciones federal y provincial; ello no implica por cierto, subordinación de los estados provinciales al GOBIERNO CENTRAL, pero sí coordinación de esfuerzos y funciones dirigidos al bien común general, tarea en la que ambas jurisdicciones han de colaborar para la consecución eficaz de aquel fin, sin que ello importe enfrentamiento de poderes sino unión de ellos, en vista de metas comunes.

Que se trata de comprender al federalismo más allá del marco estricto de la Constitución formal, de manera compatible con su espíritu, como un "modo" y una "técnica" de encarar los problemas que rodean el reparto de competencias a las que ya no se interpreta como solitarias o inconexas, sino como concertables coordinadamente.

Que el presente acto se dicta en uso de las atribuciones emergentes del artículo 99, inciso 1º) de la CONSTITUCION NACIONAL.

Por ello,

EL PRESIDENTE
DE LA NACION ARGENTINA
DECRETA:

Artículo 1º — Apruébanse los TRES (3) convenios suscriptos por el señor MINISTRO DE TRABAJO Y SEGURIDAD SOCIAL, don José Armando CARO FIGUEROA con el Gobernador de la Provincia de LA PAMPA, don Rubén Hugo MARIN, a través de los cuales se ha acordado la cooperación en materia de empleo y capacitación laboral, inspección del trabajo y relaciones laborales que, como Anexo I, forman parte integrante del presente.

Art. 2º — Comuníquese, publíquese, dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial y archívese. — MENEM. — Jorge A. Rodríguez. — José A. Caro Figueroa. — Carlos V. Corach. — Roque B. Fernández.

NOTA: Este Decreto se publica sin el Anexo I. La documentación no publicada puede ser consultada en la Sede Central de esta Dirección Nacional (Suipacha 767, Capital Federal).

CONVENIOS

Decreto 373/97

Apruébanse convenios suscriptos por el Ministerio de Trabajo y Seguridad Social con la Provincia de Mendoza, a través de los cuales se ha acordado la cooperación en materia de empleo y capacitación laboral, inspección del trabajo y relaciones laborales.

Bs. As., 24/4/97

VISTO el Expediente Nº 1.009.901/96 del Registro del MINISTERIO DE TRABAJO Y SEGURIDAD SOCIAL, en el que lucen agregados TRES (3) convenios celebrados con la Provincia de MENDOZA, sobre cooperación en materia de empleo y capacitación laboral, inspección del trabajo y relaciones laborales, y

CONSIDERANDO:

Que el desempleo es un grave problema social al que tanto el GOBIERNO DE LA PROVINCIA DE MENDOZA, como el GOBIERNO DE LA NACION, han decidido enfrentar con el concurso de los empleadores, de los trabajadores y de sus respectivas organizaciones representativas.

Que las partes firmantes de los mentados acuerdos están firmemente decididas a sumar esfuerzos en la promoción del desarrollo económico, en la creación de nuevos empleos productivos, y en la mejora de las condiciones de trabajo.

Que en esta línea de acción es preciso promover la reorganización de todo el aparato productivo provincial, facilitar su integración en los mercados internacionales, re-

forzar la cultura del trabajo y fundamentalmente, elevar el nivel de capacitación de los recursos humanos provinciales.

Que para contribuir a resolver el problema del desempleo es imprescindible que los empleadores y los trabajadores conozcan las oportunidades que brindan las leyes y decretos nacionales sobre la reforma laboral.

Que es preciso difundir las ventajas de la nueva Ley N° 24.467, que pone al alcance de las pequeñas empresas instrumentos para simplificar los requisitos administrativos y para incidir en la negociación colectiva que les atañe, bien sea a través de la celebración de convenios colectivos de trabajo para la pequeña empresa, bien a través de la incorporación de un capitulo específico dentro de los convenios de rama o sector.

Que los procedimientos preventivos de crisis constituyen una instancia de negociación entre la empresa en dificultades y sus trabajadores, destinada a amortiguar los efectos de la crisis y defender el empleo viable, resultando aconsejable que ambas jurisdicciones coordinen los criterios de tramitación e intercambien la información disponible.

Que la reducción de litigiosidad y de los sobrecostos que la misma genera es una meta compartida por las partes firmantes.

Que en este sentido, el establecimiento de instancias previas y obligatorias de conciliación laboral constituye una medida adecuada.

Que la recolección y organización de datos sobre el mercado provincial de trabajo y sobre las actuaciones administrativas y judiciales que repercuten sobre dicho mercado, es de especial utilidad para adecuar las medidas de política de empleo.

Que el ingreso de trabajadores extranjeros al mercado provincial de trabajo, y en especial el trabajo de residentes ilegales en nuestro país, provoca serias distorsiones en materia de empleo y desempleo.

Que el trabajo no registrado así como las diversas modalidades de fraude laboral constituyen un grave problema social que vulnera los derechos fundamentales de los trabajadores, pone en peligro el financiamiento de las prestaciones sociales y quiebra las reglas de la competencia leal entre empresas.

Que tanto el Gobierno de la Provincia como el Gobierno de la Nación han decidido enfrentar ambos problemas con el concurso de los empleadores, de los trabajadores y de sus respectivas organizaciones representativas.

Que las nuevas leyes laborales y la reducción de las cargas sociales actualmente en vigor, privan de todo sustento a aquellas prácticas y obligan a reforzar las tareas de regularización de las relaciones laborales.

Que las partes están firmemente decididas a coordinar sus esfuerzos y sus servicios para alcanzar tal regularización.

Que la celebración de estos acuerdos tiene por objeto la concreción de esos objetivos y propósitos comunes de la Provincia y el Gobierno Nacional.

Que el SISTEMA FEDERAL importa asignación de competencia a las jurisdicciones federal y provincial; ello no implica por cierto, subordinación de los estados provinciales al GOBIERNO CENTRAL, pero si coordinación de esfuerzos y funciones dirigidos al bien común general, tarea en la que ambas jurisdicciones han de colaborar para la consecución eficaz de aquel fin, sin que ello importe enfrentamiento de poderes sino unión de ellos, en vista de metas comunes.

Que se trata de comprender al federalismo más allá del marco estricto de la Constitución formal, de manera compatible con su espíritu, como un "modo" y una "técnica" de encarar los problemas que rodean el reparto de competencias a la que ya no se interpreta como solitarias o inconexas, sino como concertables coordinadamente.

Que el presente acto se dicta en uso de las atribuciones emergentes del artículo 99, inciso 1º) de la CONSTITUCION NACIONAL.

Por ello,

EL PRESIDENTE
DE LA NACION ARGENTINA
DECRETA:

Artículo 1º — Apruébanse los TRES (3) convenios suscriptos por el señor MINISTRO DE TRABAJO Y SEGURIDAD SOCIAL, don José Armando CARO FIGUEROA con el Gobernador de la Provincia de MENDOZA, don Arturo Pedro LAFALLA, a través de los cuales se ha acordado la cooperación en materia de empleo y capacitación laboral, inspección del trabajo y relaciones laborales que, como Anexo I, forman parte integrante del presente.

Art. 2º — Comuníquese, publíquese, dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial y archívese. — MENEM. — Jorge A. Rodríguez. — José A. Caro Figueroa. — Carlos V. Corach. — Roque B. Fernández.

NOTA: Este Decreto se publica sin el Anexo I. La documentación no publicada puede ser consultada en la Sede Central de esta Dirección Nacional (Suipacha 767, Capital Federal).

JEFATURA DE GABINETE DE MINISTROS

Decreto 372/97

Modifícase el Decreto Nº 998/96, que aprobó la nueva estructura organizativa de la citada Jurisdicción.

Bs. As., 24/4/97

VISTO el Expediente JGM Nº 3.064/96 y los Decretos Nros. 995 y 998, ambos del 30 de agosto de 1996, 1022 del 6 de setiembre de 1996, 1423 del 9 de diciembre de 1996 y 1450 del 12 de diciembre de 1996, y

CONSIDERANDO:

Que por el Decreto Nº 998/96, se aprobó la nueva estructura organizativa de la JEFATURA DE GABINETE DE MINISTROS de acuerdo con los Organigramas, Objetivos, Responsabilidades Primarias, Acciones y Cargos de Planta Permanente, según surge de los Anexos Ia., Ib., IIa., IIb., IIIa. y IIIb. que lo integran.

Que mediante Decretos Nros. 1.022/96, 1423/96 y 1450/96 se dispuso la transferencia a la JEFATURA DE GABINETE DE MINISTROS de diversos cargos, con sus respectivos titulares, pertenecientes a las Plantas Permanentes de las SECRETARIAS LEGAL Y TECNICA y GENERAL, ambas de la PRESIDENCIA DE LA NACION y del MINISTERIO DE ECONOMIA Y OBRAS Y SERVICIOS PUBLICOS.

Que la transferencia antes mencionada tuvo por objeto lograr una mejor organización en la prestación de los servicios, sin incurrirse en mayores erogaciones presupuestarias, habiéndose dictado dichas medidas invocándose lo establecido por el Decreto Nº 995/96.

Que, por otra parte, al momento de efectuarse en la JEFATURA DE GABINETE DE MINISTROS la reducción de cargos en cumplimiento de lo establecido por la reforma y modernización del Estado, no existían antecedentes en su legajo personal de que el titular de uno de ellos de Nivel D, ubicado en la SECRETARIA DE RELACION PARLAMENTARIA (Dirección General de Enlace y Relaciones Parlamentarias), señor Raúl Alfredo PERRET, se encontraba amparado por el Derecho a la estabilidad que acuerda el artículo 48, último párrafo de la Ley Nº 23.551 a los representantes sindicales elegidos conforme con lo determinado por el artículo 41 del mismo cuerpo legal.

Que se ha acreditado que el aludido agente integra la Comisión Interna Jurisdiccional de la UNION DEL PERSONAL CIVIL DE LA NACION, surgida de elecciones reglamentarias, razón por la cual procede, ingresarlo a la estructura respectiva.

Que por Decisión Administrativa Nº 12/97 ya se ha concretado la incorporación del precitado cargo al ordenamiento presupuestario aprobado para la JEFATURA DE GABINETE DE MINISTROS para el Ejercicio 1997, habiéndose procedido en igual forma con respecto a los del personal transferido por los Decretos Nros. 1022/96, 1423/96 y 1450/96.

Que, asimismo, cabe considerar la solicitud formulada por el MINISTERIO DE JUSTICIA a fin de que se le transfiera al aludido agente señor Raúl Alfredo PERRET, a un cargo vacante de igual nivel al que ocupa en la JEFATURA DE GABINETE DE MINISTROS, por lo cual no provocará modificación alguna en la composición y contenido de la estructura y ordenamiento presupuestario de ambas áreas.

Que, además, es necesario ajustar las Responsabilidades Primarias y Acciones previstas en el Decreto Nº 998/96 con la de la Unidad de Auditoría Interna, de la Comisión Nacional Asesora para la Integración de Personas Discapacitadas y de la Comisión de Coordinación Interjurisdiccional del Programa Hidrovía Paraguay-Paraná, a través de su inclusión en los anexos correspondientes a dicho decreto.

Que la UNIDAD DE LA REFORMA Y MODERNIZACION DEL ESTADO ha tomado la intervención que le compete.

Que el presente se dicta en ejercicio de las atribuciones conferidas por el artículo 99, inciso 1 de la Constitución Nacional.

Por ello,

EL PRESIDENTE
DE LA NACION ARGENTINA
DECRETA:

Artículo 1º — Incorpóranse al Anexo IIa. del Decreto Nº 998/96, las Responsabilidades Primarias y Acciones de la Unidad Auditoría Interna, de la Comisión Nacional Asesora para la Integración de Personas Discapacitadas y de la Comisión de Coordinación Interjurisdiccional del Programa Hidrovía Paraguay-Paraná, que, como anexo al presente artículo, forman parte integrante de este acto.

Art. 2º — Dase por incorporado un cargo de Nivel D entre los previstos en el Decreto Nº 998/96, a contar del momento en que esa medida entrara en vigencia, a fin de confirmar la permanencia del señor Raúl Alfredo PERRET (M.I. Nº 8.338.691), en un cargo de ese nivel de la SECRETARIA DE RELACION PARLAMENTARIA (Dirección General de Enlace y Relaciones Parlamentarias).

Art. 3º — Sustitúyese el Anexo IIIa. Distribución de cargos de Planta Permanente, del Decreto Nº 998/96, por el que, de igual denominación, forma parte integrante de esta medida, a efectos de incorporar los considerados por los Decretos Nros. 1022/96, 1423/96 y 1450/96 y el correspondiente al del agente Raúl Alfredo PERRET.

Art. 4º — Transfiérese a D. Raúl Alfredo PERRET (M.I. Nº 8.338.691), agente Nivel D, Grado 3, de la planta permanente de la SECRETARIA DE RELACION PARLAMENTARIA de la JEFATURA DE GABINETE DE MINISTROS, a un cargo de igual nivel escalafonario que se encuentra vacante en la planta permanente de la SECRETARIA DE JUSTICIA del MINISTERIO DE JUSTICIA.

Art. 5º — Comuníquese, publíquese, dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial y archívese. — MENEM. — Jorge A. Rodríguez. — Roque B. Fernández.

ANEXO AL ARTICULO 1º

UNIDAD DE AUDITORIA INTERNA

RESPONSABILIDAD PRIMARIA

Verificar permanentemente la vigencia en la Jurisdicción de un satisfactorio grado de control interno, promoviendo en la gestión operativa la aplicación de los principios de: eficiencia, eficacia y economía.

ACCIONES

1. — Elaborar el Plan General y el Plan Anual de la Unidad de Auditoría Interna.

2. — Verificar el grado de cumplimiento de las políticas, planes y procedimientos estipulados por la conducción superior de la Jurisdicción.

3. — Colaborar, mediante la sugerencia de todas aquellas medidas de control interno que estime pertinentes, en el diseño de los distintos circuitos administrativos.

4. — Tomar conocimiento integralmente de los actos y evaluar, en especial, todos aquellos de significativa trascendencia económica.

5. — Formular todas las recomendaciones de control interno que estime pertinentes.

6. — Promover la eficiencia en la gestión operativa de la Jurisdicción.

7. — Evaluar la aplicación de los controles operativos contables, de legalidad y financieros.

8. — Evaluar si en las erogaciones de la Jurisdicción se da cumplimiento a los principios contables y niveles presupuestarios de la normativa legal vigente.

9. — Evaluar las medidas de resguardo adoptadas para la protección de los activos.

10. — Emitir informes periódicos sobre los trabajos de auditoría desarrollados.

11. — Informar a las autoridades superiores y a la Sindicatura General de la Nación, de los desvíos que se detecten.

12. — Efectuar el seguimiento de las recomendaciones formuladas.

13. — Brindar a la Sindicatura General de la Nación toda la información que requiera.

COMISION NACIONAL ASESORA

PARA LA INTEGRACION DE PERSONAS DISCAPACITADAS

RESPONSABILIDAD PRIMARIA

Coordinar, normatizar, asesorar, promover y difundir, con carácter nacional, todas aquellas acciones que contribuyan directa o indirectamente a la integración de las personas con discapacidad, sin distinción de edad, sexo, raza, religión o nivel socio-económico, asegurando una equitativa distribución y acceso a los beneficios que se instituyan.

ACCIONES

1. — Proponer y elaborar proyectos y programas que permitan la implementación de políticas específicas sobre la integración de personas con discapacidad, con intervención de los organismos nacionales, provinciales y municipales correspondientes y la participación de organizaciones privadas de o para discapacitados, participando en la elaboración de iniciativas destinadas a concretar los objetivos previstos.

2. — Efectivizar acciones con el objeto de evaluar el cumplimiento de la Ley Nº 22.431 y medidas complementarias, proponiendo los instrumentos adicionales o correctivos que resulten necesarios para que se cumplan sus finalidades.

3. — Coordinar los programas que desarrollen sobre la materia las entidades públicas y privadas, organizando un Centro de Información y Documentación Computarizado sobre el tema de la discapacidad.

4. — Gestionar la integración de fondos especiales con el fin de favorecer la integración de personas con discapacidad y estimular programas de investigación vinculadas con el área.

5. — Coordinar con las provincias y municipios la implementación de las políticas para las personas con discapacidad, en el ámbito del Consejo Federal de Discapacidad creado por la Ley Nº 24.657.

6. — Participar, con carácter vinculante, en el análisis de las decisiones que se propongan en el Comité Coordinador de Programas para Personas con Discapacidad en cumplimiento de las funciones asignadas por el artículo 3º del Decreto Nº 153/96.

7. — Intervenir en todas aquellas acciones tendientes a asegurar la cobertura prestacional en prevención, asistencia y rehabilitación integral de las personas con discapacidad.

8. — Intervenir en la elaboración de planes y programas destinados a la formación y perfeccionamiento de recursos humanos especializados en la asistencia a discapacitados.

9. — Programar, organizar y apoyar campañas permanentes de información, concientización y motivación comunitaria relacionadas con el problema de la discapacidad.

COMISION DE COORDINACION INTERJURISDICCIONAL

DEL PROGRAMA HIDROVIA PARAGUAY-PARANA

RESPONSABILIDAD PRIMARIA

Coordinar las acciones de los distintos organismos de la Administración Pública Nacional y demás entidades públicas y privadas relacionadas con el Programa Hidrovía Paraguay-Paraná y entender en los proyectos vinculados con el referido programa, así como, también, en otros temas relacionados con el aprovechamiento de recursos fluviales que le encomiende el Jefe de Gabinete Ministros.

ACCIONES

1. — Promover y celebrar acuerdos con organismos públicos o privados, nacionales e internacionales vinculados con el cumplimiento de sus objetivos.

2. — Gestionar de organismos nacionales e internacionales, provinciales y municipales, paraestatales y autárquicos, la información que estime necesaria para cumplir con su finalidad.

3. — Proponer y coordinar la contratación de estudios, tareas y suministros necesarios para el cumplimiento de sus objetivos.

4. — Coordinar y participar en la elaboración de proyectos, estudios específicos y pliegos de licitaciones relacionados con el cumplimiento de sus objetivos.

5. — Asistir al Jefe de Gabinete de Ministros en el planeamiento de las políticas de la Administración vinculadas a los aspectos de su competencia.

PLANTA PRESUPUESTARIA

JURISDICCION: 25 - JEFE DE GABINETE DE MINISTROS

PROGRAMA PRESUPUESTARIO: CONDUCCION DE LA ADMINISTRACION GENERAL DEL PAIS

ESCALAFON: DECRETO Nº 993/91

Actividad Presupuestaria	Descripción de la actividad	Unidad Organizativa	A	B	C	D	E	F	SUB-TOTAL
01	ADMINISTRACION GENERAL DEL PAIS	UNIDAD JEFE DE GABINETE DE MINISTROS	7	3	7	4	4		25
		DIRECCION DE CEREMONIAL		1	2	1	1		5
		DIRECCION DE ARCHIVO DE PRENSA		2	1	8	1		12
		UNIDAD DE AUDITORIA INTERNA			1	1			2
		COMISION NACIONAL ASESORA PARA LA INTEGRACION DE PERSONAS DISCAPACITADAS	1	2	7	5	3		18
		COMISION DE COORDINACION INTERJURISDICCIONAL DEL PROGRAMA HIDROVIA PARAGUAY-PARANA		1	11	4	3		19
TRANSPORTE			8	9	29	23	12		81

PLANTA PRESUPUESTARIA

JURISDICCION: 25 - JEFE DE GABINETE DE MINISTROS

PROGRAMA PRESUPUESTARIO: CONDUCCION DE LA ADMINISTRACION GENERAL DEL PAIS

ESCALAFON: DECRETO Nº 993/91

Actividad Presupuestaria	Descripción de la actividad	Unidad Organizativa	A	B	C	D	E	F	SUB-TOTAL
TRANSPORTE			8	9	29	23	12		81
		SUBSECRETARIA DE ADMINISTRACION	1	2	5	3			11
		DIRECCION DE MESA DE ENTRADAS Y DESPACHO		1	2	1	5	1	10
		DIRECCION GENERAL DE ADMINISTRACION	4	9	7	24	38		82
		DIRECCION GENERAL DE RECURSOS HUMANOS	4	11	11	23	2		51
		SUBSECRETARIA DE COORDINACION	3	3	11	3			20
TRANSPORTE			20	35	65	77	57	1	255

PLANTA PRESUPUESTARIA

JURISDICCION: 25 - JEFE DE GABINETE DE MINISTROS

PROGRAMA PRESUPUESTARIO: CONDUCCION DE LA ADMINISTRACION GENERAL DEL PAIS

ESCALAFON: DECRETO Nº 993/91

Actividad Presupuestaria	Descripción de la actividad	Unidad Organizativa	A	B	C	D	E	F	SUB-TOTAL
TRANSPORTE			20	35	65	77	57	1	255
		COORDINACION GENERAL DE ACCION SOCIAL Y ASISTENCIAL	1			2			3
		DIRECCION DE PROGRAMAS DE DESARROLLO SUSTENTABLE		3	2	2			7
		SECRETARIA DE CONTROL ESTRATEGICO			2				2
		SUBSECRETARIA DE ASUNTOS FISCALES			2	1	1		4
		SUBSECRETARIA DE PROYECTOS ESTRATEGICOS			3	1	1		5
		SUBSECRETARIA DE CONTROL	1	1	1	1	1		5
TRANSPORTE			22	39	75	84	60	1	281



PLANTA PRESUPUESTARIA

JURISDICCION: 25 - JEFE DE GABINETE DE MINISTROS

PROGRAMA PRESUPUESTARIO: CONDUCCION DE LA ADMINISTRACION GENERAL DEL PAIS

ESCALAFON: DECRETO Nº 993/91

Actividad Presupuestaria	Descripción de la actividad	Unidad Organizativa	A	B	C	D	E	F	SUB-TOTAL
TRANSPORTE			22	39	75	84	60	1	281
		SECRETARIA DE GABINETE			2	3			5
		SUBSECRETARIA DE GABINETE	1			2			3
		SECRETARIA DE RELACION PARLAMENTARIA		1		1			2
		SUBSECRETARIA DE GESTION PARLAMENTARIA Y RELACIONES INSTITUCIONALES			2				2
		SUBSECRETARIA DE INFORMACION Y ENLACE PARLAMENTARIO		1					1
		DIRECCION GENERAL DE ENLACE Y RELACIONES PARLAMENTARIAS	1		4	8	4		17
TRANSPORTE			24	41	83	98	64	1	311

PLANTA PRESUPUESTARIA

JURISDICCION: 25 - JEFE DE GABINETE DE MINISTROS

PROGRAMA PRESUPUESTARIO: 25-00-000-17

ESCALAFON: DECRETO Nº 993/91

Actividad Presupuestaria	Descripción de la actividad	Unidad Organizativa	A	B	C	D	E	F	SUB-TOTAL
TRANSPORTE			24	41	83	98	64	1	311
01	CONDUCCION Y ADMINISTRACION	SECRETARIA DE LA FUNCION PUBLICA	5	2	9	6	5	1	28
02	ANALISIS Y PERFEC DE LAS ORGANIZ. PUBLICAS	SECRETARIA EJECUTIVA DEL CONSEJO FEDERAL DE LA FUNCION PUBLICA	1	2	1	1			5
		DIRECCION NACIONAL DE ORGANIZACION	6	19	13	12	2		52
		DIRECCION NACIONAL DEL SERVICIO CIVIL	7	20	10	12	1		50
03	COORD. E INTEG. DE TECNOLOG EN EL SECTOR PUBLICO	DIRECCION NACIONAL DE ESTANDARIZACION Y ASISTENCIA TECNICA	2	2	3	3			10
TRANSPORTE			45	86	119	132	72	2	456

PLANTA PRESUPUESTARIA

JURISDICCION: 25 - JEFE DE GABINETE DE MINISTROS

PROGRAMA PRESUPUESTARIO: 25-00-000-17

ESCALAFON: DECRETO Nº 993/91

Actividad Presupuestaria	Descripción de la actividad	Unidad Organizativa	A	B	C	D	E	F	SUB-TOTAL
TRANSPORTE			45	86	119	132	72	2	456
		DIRECCION NACIONAL DE COORDINACION E INTEGRACION TECNOLOGICA	3	3	4	2		1	13
TOTAL			48	89	123	134	72	3	469

PLANTA PRESUPUESTARIA

JURISDICCIÓN: 25 - JEFE DE GABINETE DE MINISTROS - SECRETARIA DE LA FUNCIÓN PUBLICA

PROGRAMA PRESUPUESTARIO: 25-00-000-17-00-00-05

ESCALAFÓN: DECRETO Nº 2.098/87-CUERPO DE ADMINISTRADORES GUBERNAMENTALES

Actividad Presupuestaria	Descripción de la actividad	Unidad Organizativa	B 2	B 1	C 4	C 3	C 2	C 1	SUB-TOTAL
05	APOYO TECNICO A LA ADMINISTRACION GUBERNAMENTAL	CUERPO DE ADMINISTRADORES GUBERNAMENTALES	99	71	-	-	29	1	200
TOTAL			99	71	-	-	29	1	200

CONVENIOS

Decreto 374/97

Apruébanse convenios suscriptos por el Ministerio de Trabajo y Seguridad Social con la Provincia de San Juan, por lo que se acordó la cooperación en materia de empleo y capacitación laboral, inspección del trabajo y relaciones laborales.

Bs. As., 24/4/97

VISTO el Expediente Nº 1.009.597/96 del Registro del MINISTERIO DE TRABAJO Y SEGURIDAD SOCIAL, en el que lucen agregados TRES (3) convenios celebrados con la Provincia de SAN JUAN, en materia de cooperación en materia de empleo y capacitación laboral, inspección del trabajo y relaciones laborales, y

CONSIDERANDO:

Que el desempleo es un grave problema social al que tanto el GOBIERNO DE LA PROVINCIA DE SAN JUAN, como el GOBIERNO DE LA NACION, han decidido enfrentar con el concurso de los empleadores, de los trabajadores y de sus respectivas organizaciones representativas.

Que las partes firmantes de los mentados acuerdos están firmemente decididas a sumar esfuerzos en la promoción del desarrollo económico, en la creación de nuevos empleos productivos, y en la mejora de las condiciones de trabajo.

Que en esta línea de acción es preciso promover la reorganización de todo el aparto productivo provincial, facilitar su integración en los mercados internacionales, reforzar la cultura del trabajo y fundamentalmente, elevar el nivel de capacitación de los recursos humanos provinciales.

Que para contribuir a resolver el problema del desempleo es imprescindible que los empleadores y los trabajadores conozcan las oportunidades que brindan las leyes y decretos nacionales sobre la reforma laboral.

Que es preciso difundir las ventajas de la nueva Ley Nº 24.467, que pone al alcance de las pequeñas empresas instrumentos para simplificar los requisitos administrativos y para incidir en la negociación colectiva que les atañe, bien sea a través de la celebración de convenios colectivos de trabajo para la pequeña empresa, bien a través de la incorporación de un capítulo específico dentro de los convenios de rama o sector.

Que los procedimientos preventivos de crisis constituyen una instancia de negociación entre la empresa en dificultades y sus trabajadores, destinada a amortiguar los efectos de la crisis y defender el empleo viable, resultando aconsejable que ambas jurisdicciones coordinen los criterios de tramitación e intercambien la información disponible.

Que la reducción de litigiosidad y de los sobrecostos que la misma genera es una meta compartida por las partes firmantes.

Que en este sentido, el establecimiento de instancias previas y obligatorias de conciliación laboral constituye una medida adecuada.

Que la recolección y organización de datos sobre el mercado provincial de trabajo y sobre las actuaciones administrativas y judiciales que repercuten sobre dicho mercado, es de especial utilidad para adecuar las medidas de política de empleo.

Que el ingreso de trabajadores extranjeros al mercado provincial de trabajo, y en especial el trabajo de residentes ilegales en nuestro país, provoca serias distorsiones en materia de empleo y desempleo.

Que el trabajo no registrado así como las diversas modalidades de fraude laboral constituyen un grave problema social que vulnera los derechos fundamentales de los trabajadores, pone en peligro el financiamiento de las prestaciones sociales y quiebra las reglas de la competencia leal entre empresas.

Que tanto el Gobierno de la Provincia como el Gobierno de la Nación han decidido enfrentar ambos problemas con el concurso de los empleadores, de los trabajadores y de sus respectivas organizaciones representativas.

Que las nuevas leyes laborales y la reducción de las cargas sociales actualmente en vigor, privan de todo sustento a aquellas prácticas y obligan a reforzar las tareas de regularización de las relaciones laborales.

Que las partes están firmemente decididas a coordinar sus esfuerzos y sus servicios para alcanzar tal regularización.

Que la celebración de estos acuerdos tiene por objeto la concreción de esos objetivos y propósitos comunes de la Provincia y el Gobierno Nacional.

Que el SISTEMA FEDERAL importa asignación de competencia a las jurisdicciones federal y provincial; ello no implica por cierto, subordinación de los estados provinciales al GOBIERNO CENTRAL, pero sí coordinación de esfuerzos y funciones dirigidos al bien común general, tarea en la que ambas jurisdicciones han de colaborar para la consecusión eficaz de aquel fin, sin que ello importe enfrentamiento de poderes sino unión de ellos, en vista de metas comunes.

Que se trata de comprender al federalismo más allá del marco estricto de la Constitución formal, de manera compatible con su espíritu, como un "modo" y una "técnica" de encarar los problemas que rodean el reparto de competencias a las que ya no se interpreta como solitarias o inconexas, sino como concertables coordinadamente.

Que el presente acto se dicta en uso de las atribuciones emergentes del artículo 99, inciso 1º) de la CONSTITUCION NACIONAL.

Por ello,

EL PRESIDENTE
DE LA NACION ARGENTINA
DECRETA:

Artículo 1º — Apruébanse los TRES (3) convenios suscriptos por el señor MINISTRO DE TRABAJO Y SEGURIDAD SOCIAL, don José Armando CARO FIGUEROA con el Gobernador de la Provincia de SAN JUAN, don Jorge Alberto ESCOBAR, a través de los cuales se ha acordado la cooperación en materia de empleo y capacitación laboral, inspección del trabajo y relaciones laborales que, como Anexo I, forman parte integrante del presente.

Art. 2º — Comuníquese, publíquese, dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial y archívese. — MENEM. — Jorge A. Rodríguez. — José A. Caro Figueroa. — Carlos V. Corach. — Roque B. Fernández.

NOTA: Este Decreto se publica sin el Anexo I. La documentación no publicada puede ser consultada en la Sede Central de esta Dirección Nacional (Suipacha 767, Capital Federal).

FACTURAS DE CREDITO

Decreto 376/97

Establécese una normativa complementaria que torna operativo el régimen instituido por la Ley Nº 24.760.

Bs. As., 25/4/97

VISTO la Ley Nº 24.760, y

CONSIDERANDO:

Que atento la inminente entrada en vigencia del régimen instituido por la Ley Nº 24.760 resulta urgente y necesario dictar la normativa que complemente los términos de la misma y la torne operativa.

Que, en razón de los motivos aludidos, se está en presencia de una circunstancia excepcional que hace imposible seguir los trámites ordinarios previstos por la Constitución Nacional para la sanción de las leyes.

Que el presente se dicta en uso de las facultades conferidas al PODER EJECUTIVO NACIONAL por el artículo 99, inciso 3, de la Constitución Nacional.

Por ello,

EL PRESIDENTE
DE LA NACION ARGENTINA
EN ACUERDO GENERAL DE MINISTROS
DECRETA:

Artículo 1º — Será optativa la emisión de la factura de crédito para los vendedores, locadores o prestadores comprendidos en el régimen de las facturas de crédito establecido por la Ley Nº 24.760, que no revistan la condición de PYMES, sólo cuando en los actos jurídicos comprendidos en dicho régimen, tengan como contraparte personas que revistan la condición de PYMES.

A los fines de la aplicación del presente artículo, se considerará que revisten la condición de PYMES las personas comprendidas en los siguientes sectores, que en el año calendario inmediato anterior hubieran tenido una facturación anual, sin considerar el impuesto al valor agregado, ni los impuestos internos, inferior a los que a continuación se expresan:

— Sector industrial:	$ 8.000.000.-
— Sector comercial:	$ 5.000.000.-
— Sector servicios:	$ 5.000.000.-
— Sector agropecuario:	$ 1.000.000.-
— Sector minero:	$ 12.000.000.-
— Sector transporte:	$ 15.000.000.-

Cuando las personas de que se trate, realizaran más de una de las actividades descriptas, a estos fines se computará el límite mayor.

El vendedor, locador o prestador acreditará la condición de PYME del comprador, locatario o prestatario mediante una declaración jurada que éstos le emitirán. Estas declaraciones juradas, cuando resultaren falsas, se considerarán como violación al régimen de las facturas de crédito.

A estos fines, la Resolución Nº 401 de fecha 23 de noviembre de 1989 del MINISTERIO DE ECONOMIA Y OBRAS Y SERVICIOS PUBLICOS, debe considerase sustituida por el presente decreto.

Art. 2º — El rechazo que eventualmente formule el comprador, locatario o prestatario, al aviso que un banco curse a los mismos, sobre la tenencia de una factura de crédito aún no aceptada, entregada por el emisor en propiedad, garantía o gestión, equivale a la no aceptación de la factura de crédito, y se efectuará a través de un medio postal fehaciente o notificación personal dentro de los QUINCE (15) días contados desde la fecha de recepción de la cosa y suscripto el remito correspondiente. Dicho término se extenderá el tiempo que fuere necesario a fin de que el comprador siempre disponga de un plazo de CINCO (5) días para formular el rechazo, contados desde la fecha de recepción del aviso enviado por el banco. La inexistencia de rechazo al aviso formulado por el banco, a que se refiere el presente artículo, no producirá los efectos de no aceptación previstos en el artículo 6º del régimen de las facturas de crédito.

Art. 3º — En todos los casos, el rechazo previsto en el régimen de las facturas de crédito deberá formularse en los plazos establecidos en el artículo 6º del referido régimen.

Cuando por corresponder, se hubieren emitido varios remitos, el plazo se computará desde la fecha del último de tales documentos.

Art. 4º — Con carácter de excepción, a efectos de facilitar la aplicación gradual del régimen de las facturas de crédito, e impedir la inutilización de los documentos ya impresos, las personas comprendidas en el régimen de las facturas de crédito podrán optar por utilizar los siguientes regimenes transitorios hasta el 31 de agosto de 1997, inclusive.

- I -

a) Emitir el "recibo factura" en DOS (2) instrumentos separados: la "factura", con las características, formas y condiciones actualmente establecidas por la DIRECCION GENERAL IMPOSITIVA y el "recibo".

b) Cuando se optare por este sistema transitorio, la factura deberá ser emitida y remitida al comprador, locatario o prestatario juntamente con la factura de crédito en el caso de que correspondiera emitir esta última.

c) Receptada por el vendedor, locador o prestador la factura de crédito aceptada, o cualquiera de los instrumentos que la sustituyan, se emitirá el recibo correspondiente.

En dicho recibo deberá dejarse constancia de la recepción de la factura de crédito o de las circunstancias que expresamente prevea la reglamentación.

- II -

Confeccionar el recibo factura mediante la inserción en las facturas ya impresas de una leyenda que cumpla la función del recibo.

Las facturas que se emitan conforme se establece en el párrafo anterior, deberán cumplir con los requisitos y condiciones que disponga la reglamentación.

Art. 5º — Dése cuenta al HONORABLE CONGRESO DE LA NACION.

Art. 6º — Comuníquese, publíquese, dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial y archívese. — MENEM. — Jorge A. Rodríguez. — Roque B. Fernández. — Jorge M. R. Domínguez. — José A. Caro Figueroa. — Guido J. Di Tella. — Elías Jassán. — Susana B. Decibe. — Carlos V. Corach. — Alberto J. Mazza.

FACTURAS DE CREDITO

Decreto 377/97

Régimen General de Aplicación. Negociación Bursátil. Sistema Bancario. Transmisión. Disposiciones Transitorias.

Bs. As., 25/4/97

VISTO la Ley Nº 24.760, y

CONSIDERANDO:

Que la Ley Nº 24.760 modificó el Título X del Libro II del Código de Comercio, la Ley Nº 24.452 y el inciso 5 del artículo 523 del Código Procesal Civil y Comercial de la Nación, sustituyó el artículo 298 bis del Código Penal e incorporó el inciso 5 del artículo 246 de la Ley de Concursos.

Que, asimismo, la citada norma en el artículo 8º, faculta al Poder Ejecutivo Nacional a determinar y establecer los sistemas operativos para que resulte viable el régimen.

Que el presente se dicta en virtud de la facultad conferida al PODER EJECUTIVO NACIONAL por el artículo 99, inciso 2, de la Constitución Nacional.

Por ello,

EL PRESIDENTE
DE LA NACION ARGENTINA
DECRETA:

DEL REGIMEN GENERAL DE APLICACION

Artículo 1º — Cuando en el presente decreto se hace remisión al "régimen de las facturas de crédito", se refiere al texto que por el artículo 2º de la Ley Nº 24.760 modifica el Capítulo XV del Título X del Libro II del Código de Comercio. A todos los efectos de la aplicación de dicha ley, los instrumentos "recibos de factura de crédito" o "recibo de factura" serán denominados "recibo factura".

Art. 2º — A los efectos de la aplicación de la Ley Nº 24.760 y a los fines establecidos en el primer párrafo del artículo 1º del Régimen de las Facturas de Crédito, se establece que están comprendidos en dicho régimen los sujetos que en el Impuesto al Valor Agregado revisten el carácter de Responsables Inscriptos, no alcanzados o que desarrollen actividades exentas.

Lo dispuesto precedentemente no será de aplicación hasta el 31 de diciembre de 1997 inclusive, respecto de los sujetos que realicen actividades para las cuales las normas establecidas por la DIRECCION GENERAL IMPOSITIVA dependiente del MINISTERIO DE ECONOMIA Y OBRAS Y SERVICOS PUBLICOS en materia de emisión de comprobantes, habilitan la utilización de documentos como equivalentes a las facturas o remitos.

Art. 3º — Los compradores, locatarios o prestatarios de las operaciones comprendidas en los incisos a), b), c) y d) del artículo 1º del régimen de las facturas de crédito, sin perjuicio de lo establecido en el artículo 4º del mismo régimen, estarán obligados a aceptar las facturas de crédito que les remitan las personas con las que

hubieren realizado dichos contratos, en los plazos y condiciones previstos en la ley y en el presente decreto, excepto:

a) Que el pago total del precio se efectúe dentro de los QUINCE (15) días posteriores a la recepción de las mercaderías o de finalizada la locación o prestación, o con anterioridad a su entrega.

b) Que la operación se documente mediante un cheque de pago diferido, emitido, endosado o avalado por el adquirente, prestatario o locatario.

c) Que la operación quede documentada mediante la transmisión de una factura de crédito endosada o avalada por los sujetos referidos en el inciso anterior.

d) Que el pago del precio se efectúe mediante la entrega de bienes o la prestación de servicios, aunque éstos no se hubieren entregado o prestado, siempre que dicha obligación quede documentada por escrito.

e) Que la operación se impute en una cuenta corriente mercantil, según lo previsto en el inciso c) del artículo 1° del régimen de las facturas de crédito.

Las excepciones previstas en el presente artículo deberán constar en el correspondiente recibo factura, como así también, cuando se optare por el régimen transitorio previsto por el artículo 4°, apartado I del Decreto Nº 376/97, deberá dejarse constancia de dichas excepciones en el recibo que se emita conforme lo dispuesto en el inciso c) del citado artículo.

Art. 4° — La DIRECCION GENERAL IMPOSITIVA podrá reglamentar la inclusión de datos en la factura de crédito por razones de control fiscal. La ausencia de dichos datos no causará, bajo ningún concepto, la inhabilidad del título, que deberá reunir todas las condiciones y requisitos establecidos en la Ley Nº 24.760.

El importe por el cual se emita la factura de crédito deberá:

a) Incluir el monto que resulte procedente por aplicación de regímenes de percepción de tributos, establecidos por los Organismos recaudadores competentes.

b) Disminuirse en el monto de las retenciones de tributos que deba efectuar el aceptante en su carácter de agente de retención, así como la suma atribuible al Impuesto al Valor Agregado cuando el mismo deba ser cancelado, total o parcialmente, de acuerdo con las modalidades especiales de pago establecidas o que establezca la DIRECCION GENERAL IMPOSITIVA.

La factura de crédito podrá discriminar, en números, el importe total del negocio y el importe total de los conceptos indicados en el párrafo anterior.

El importe previsto en el inciso f) del artículo 2° del Régimen de las Facturas de Crédito, será el valor de la factura de crédito, neto de los conceptos indicados en el inciso b) del párrafo segundo del presente artículo.

El emisor podrá incluir el detalle de las mercaderías vendidas o servicios prestados y sus correspondientes precios unitarios en la factura de crédito, ya sea en el cuerpo del título o en documento adjunto. En este último caso, dicho documento no formará parte del título de crédito.

La DIRECCION GENERAL IMPOSITIVA podrá adecuar los regímenes de retenciones y percepciones, así como los regímenes específicos de anticipos, deducciones, adelantos y cualquier otro sistema que dicho Organismo implemente, aplicables al régimen de las facturas de crédito.

Art. 5° — El vendedor, locador o prestador, ante la recepción de la factura de crédito aceptada, emitirá un recibo factura, que tendrá todas las especificaciones y efectos de una factura común, cuyas formas y modalidades determinará la DIRECCION GENERAL IMPOSITIVA.

Se emitirá un solo recibo factura por cada operación, aún en los casos de pago en cuotas previstos en el régimen de las facturas de crédito. En dicho supuesto el recibo factura único que se emita deberá detallar el número de todas las facturas de crédito comprendidas en la operación.

El recibo factura deberá contener, en forma expresa escrita, la constancia de recepción de la factura de crédito o en su defecto lo establecido en el artículo 3°, incisos a) al e), del presente decreto.

Las disposiciones del presente artículo serán de aplicación a las facturas que se emitan de conformidad con lo establecido en el artículo 4°, apartado II del Decreto Nº 376/97.

Art. 6° — A los efectos de la aplicación de la Ley Nº 24.760, el cómputo del crédito fiscal por parte del comprador, locatario o prestatario, se efectuará en la declaración jurada del período fiscal en el cual se haya emitido el correspondiente recibo factura.

No obstante lo expuesto precedentemente, en el caso de que la factura de crédito se haya emitido en el período fiscal inmediato anterior al de emisión del correspondiente recibo factura, el crédito fiscal podrá ser imputado al período de emisión de la factura de crédito, solamente cuando el recibo factura se haya emitido y recepcionado antes de la fecha de vencimiento establecida por la DIRECCION GENERAL IMPOSITIVA para la presentación de la declaración jurada del período en el cual se hubiere emitido la factura de crédito.

Además de lo dispuesto en el presente artículo, el cómputo del crédito fiscal quedará sujeto a las condiciones que el precitado Organismo establezca en virtud de las facultades otorgadas por el artículo sin número incorporado a continuación del artículo 40 de la Ley Nº 11.683, texto ordenado en 1978 y sus modificaciones, por el artículo 14 de la Ley Nº 24.765.

Art. 7° — Cuando la compraventa se hubiere realizado con garantía de prenda con registro, la factura de crédito deberá mencionar la existencia de la prenda y el contrato prendario, la de las facturas de crédito que se hayan emitido. Ambos títulos deberán inscribirse conjuntamente en el registro correspondiente.

Igual procedimiento corresponderá cuando las facturas de crédito fueren sustituidas por cheques de pago diferido.

Art. 8° — A los efectos de dar cumplimiento a lo dispuesto en el último párrafo del artículo 5° de la Ley de Impuesto al Valor Agregado, texto ordenado en 1997, cuando se trate de los anticipos a que alude el artículo 2°, inciso g) del régimen de las facturas de crédito, que congelen precios, deberá emitirse un recibo factura generando el respectivo hecho imponible en el período fiscal en que tales anticipos hayan sido percibidos.

De acuerdo con lo dispuesto en el artículo 4°, inciso b), del presente decreto, la detracción de las señas aludidas en el precitado inciso g), del artículo 2° del régimen, no deberá contener el gravamen oportunamente facturado.

Art. 9° — A los efectos previstos en el artículo 5° de la Ley Nº 24.760, corresponde precisar que la remisión allí efectuada es la establecida en el artículo 43 de la Ley Nº 11.683, texto ordenado 1978, y sus modificaciones.

Las multas que prevé el precitado artículo 43 serán aplicables a los sujetos aludidos en el capítulo III, título I de la Ley Nº 11.683, t. o. 1978 y sus modificaciones, que mediante la inobservancia de las formas de documentar los actos jurídicos previstos en la Ley Nº 24.760, omitan el cumplimiento de deberes formales tendientes a la determinación de las obligaciones tributarias de aquellos sujetos.

DE LA NEGOCIACION BURSATIL

Art. 10. — En virtud de la aplicación del artículo 6° de la Ley Nº 24.760, constituyen documentos negociables en las Bolsas de Comercio y Mercados de Valores autorregulados de la REPUBLICA ARGENTINA las facturas de crédito, los documentos equivalentes a que se refiere el presente decreto y los cheques de pago diferido que sustituyen la obligación de emitir aquellas, según establece el artículo 1°, inciso c), del régimen de las facturas de crédito.

Los títulos quedarán depositados en la Caja de Valores hasta su vencimiento o retiro en cualquier momento a solicitud del depositante por orden de su comitente.

La transferencia a la Caja de Valores, conforme a lo establecido en el artículo 7° del régimen de las facturas de crédito tendrá la modalidad y efectos jurídicos previstos en el artículo 41 de la Ley Nº 20.643. El depósito no transfiere a la Caja de Valores la propiedad ni el uso de los títulos depositados. La Caja de Valores sólo deberá conservarlos y custodiarlos y efectuar las operaciones y registraciones contables que deriven de su negociación. A tal efecto, las facturas de crédito, documentos equivalentes y cheques de pago diferido, serán endosados a la Caja de Valores con la expresión "para su negociación en Mercados de Valores" o similar.

Art. 11. — Al retiro de las facturas de crédito, documentos equivalentes o cheques de pago diferido mantenidos en depósito, la Caja de Valores anotará al dorso el nombre del comitente que figure como titular en sus registros, al sólo efecto de restablecer la circulación cambiaria. En ningún caso la Caja de Valores quedará obligada al pago, en tanto el endoso efectuado para el ingreso del documento a la Caja haya sido efectuado exclusivamente para su negociación en los Mercados de Valores, en los términos de los artículos 41 de la Ley Nº 20.643 y 7° del régimen de las facturas de crédito.

La compraventa en Bolsa no genera obligación cambiaria entre las partes intervinientes en la operación, en tanto los adquirentes no hayan retirado y endosado el documento.

Sin perjuicio de las medidas de convalidación que la Bolsa establezca en sus reglamentos, en ningún caso la Caja de Valores será responsable por defectos formales de los documentos ingresados para la negociación en Mercados de Valores, ni por la legitimación de los firmantes o la autenticidad de las firmas asentadas en las facturas de crédito, documentos equivalentes o cheques de pago diferido.

DEL SISTEMA BANCARIO

Art. 12. — El aviso que un banco curse al comprador, locatario o prestatario, sobre la tenencia de una factura de crédito, aún no aceptada, entregada por el emisor en propiedad, garantía o gestión, deberá ser formulado a través de un medio postal fehaciente o notificación personal. El aviso contendrá las especificaciones y condiciones que establezca el BANCO CENTRAL DE LA REPUBLICA ARGENTINA.

El BANCO CENTRAL DE LA REPUBLICA ARGENTINA establecerá el sistema operativo que permita la participación de las entidades bancarias en la gestión y cobranza de las cuentas corrientes mercantiles comprendidas en el régimen de las facturas de crédito.

Art. 13. — El BANCO CENTRAL DE LA REPUBLICA ARGENTINA dictará las normas aclaratorias y complementarias del régimen previsto en el artículo 15 del régimen de las facturas de crédito.

DE LA TRANSMISION

Art. 14. — A los fines previstos en el artículo 7°, del régimen de las facturas de crédito el endoso deberá contener:

a) Nombres y apellido o denominación de la razón social del beneficiario.

b) Clave Unica de Identificación Tributaria (C. U. I. T.) o documento de identidad, el que correspondiere, del beneficiario.

c) Domicilio del beneficiario.

La ausencia de los requisitos establecidos en los incisos b) y c) no perjudica al título ni a su transmisibilidad.

La cláusula de intransferibilidad por endoso deberá colocarse al dorso de la factura de crédito, luego del último endoso si lo hubiere, mediante la leyenda "no transferible por endoso" o similar y la firma e identificación de quien la suscribe.

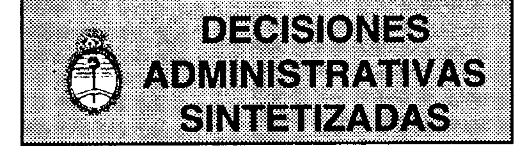
DISPOSICIONES TRANSITORIAS

Art. 15. — Cuando se hubiere utilizado el régimen transitorio previsto por el artículo 4° del Decreto Nº 376/97, el cómputo del crédito fiscal por parte del comprador, locatario o prestatario, se efectuará en la declaración jurada del período fiscal de emisión de la factura.

En el supuesto de utilizarse el procedimiento previsto en el apartado II del artículo 4° del Decreto Nº 376/97, el crédito fiscal se computará conforme lo previsto en el artículo 6° del presente decreto.

Art. 16. — El MINISTERIO DE ECONOMIA Y OBRAS Y SERVICIOS PUBLICOS remitirá a consideración del PODER EJECUTIVO NACIONAL, antes del 1° de enero de 1998, las disposiciones que reglamenten las facultades conferidas por el HONORABLE CONGRESO DE LA NACION al PODER EJECUTIVO NACIONAL por el artículo 8° inciso b), de la Ley Nº 24.760.

Art. 17. — Comuníquese, publíquese, dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial y archívese. — MENEM. — Jorge A. Rodríguez. — Roque B. Fernández.



PRESIDENCIA DE LA NACION

Decisión Administrativa 172/97

Bs. As., 21/4/97

Concédese licencia sin goce de haberes por ejercicio transitorio de funciones superiores de gobierno al Administrador Gubernamental —Clase B, Grado 2— Contador Carlos Alberto Asis, desde el 6 al 20 de enero de 1997.

Decisión Administrativa 185/97

Bs. As., 21/4/97

Concédese licencia sin goce de haberes a la Administradora Gubernamental —Clase C, Grado 4— Licenciada Mercedes Beatriz Iacoviello, a partir del 5 de mayo de 1997 y hasta el 8 de agosto de 1997, con carácter de excepción a las normas contenidas en el Título II, Capítulo 1° del Anexo I del Decreto Nº 2098/87.

MINISTERIO DEL INTERIOR

Decisión Administrativa 189/97

Bs. As., 22/4/97

Modifícase el Presupuesto General de la Administración Nacional para el ejercicio 1997, a fin de afrontar requerimientos de los pasos y centros de frontera no previstos en el ejercicio mencionado, originados en la atención de servicios básicos y gastos de funcionamiento y mantenimiento.

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO

Decisión Administrativa 173/97

Bs. As., 21/4/97

Desestímase el recurso jerárquico en subsidio interpuesto por el ex agente del Ministerio de Relaciones Exteriores, Comercio Internacional y Culto, Roberto Héctor Diez, contra la Resolución Conjunta de la entonces Secretaría de la Función Pública de la Presidencia de la Nación 028 y del entonces Ministerio de Relaciones Exteriores y Culto Nº 650, de fecha 31 de marzo de 1992.

Decisión Administrativa 174/97

Bs. As., 21/4/97

Desestímase el recurso jerárquico en subsidio interpuesto por el agente del Ministerio de Relaciones Exteriores, Comercio Internacional y Culto Eduardo López Peña, contra la Resolución Conjunta de la entonces Secretaría de la Función Pública de la Presidencia de la Nación Nº 28 y del entonces Ministerio de Relaciones Exteriores y Culto Nº 650, de fecha 31 de marzo de 1992.

Decisión Administrativa 175/97

Bs. As., 21/4/97

Hácese lugar al recurso jerárquico en subsidio interpuesto por la agente del Ministerio de relaciones Exteriores, Comercio Internacional y Culto María Josefa Vera, contra la Resolución Conjunta de la entonces Secretaría de la Función Pública de la Presidencia de la Nación Nº 028 y del entonces Ministerio de Relaciones Exteriores y Culto Nº 650, de fecha 31 de marzo de 1992, estableciéndose que su reencasillamiento en el Sistema Nacional de la Profesión Administrativa, aprobado por Decreto Nº 993/91 (t.o. 1995), debe efectuarse a partir del 31 de marzo de 1992 en el Nivel "C".

Decisión Administrativa 177/97

Bs. As., 21/4/97

Desestímase el recurso jerárquico en subsidio interpuesto por el ex-agente del Ministerio de Relaciones Exteriores, Comercio Internacional y Culto Eliseo Alejandro Marini contra la Resolución Conjunta de la entonces Secretaría de la Función Pública de la Presidencia de la Nación Nº 28 y del entonces Ministerio de Relaciones Exteriores y Culto Nº 650, de fecha 31 de marzo de 1992.

Decisión Administrativa 178/97

Bs. As., 21/4/97

Hácese lugar al recurso jerárquico en subsidio interpuesto por el agente del Ministerio de Relaciones Exteriores, Comercio Internacional y Culto Alejandro Oscar Tapia, contra la Resolución Conjunta de la entonces Secretaría de la Función Pública de la Presidencia de la Nación Nº 028 y del entonces Ministerio de Relaciones Exteriores y Culto Nº 650, de fecha 31 de marzo de 1992, estableciéndose que su reencasillamiento en el Sistema Nacional de la Profesión Administrativa, aprobado por Decreto Nº 993/91 (t.o. 1995), debe efectuarse en el nivel "C".

Decisión Administrativa 179/97

Bs. As., 21/4/97

Hácese lugar al recuso jerárquico en subsidio interpuesto por la agente del Ministerio de Relaciones Exteriores, Comercio Internacional y Culto, Nora Beatriz González de Moretti, contra la Resolución Conjunta de la entonces Secretaría de la Función Pública de la Presidencia de la Nación Nº 028 y del entonces Ministerio de Relaciones Exteriores y Culto Nº 650, de fecha 31 de marzo de 1992, estableciéndose que su reencasillamiento en el Sistema Nacional de la Profesión Administrativa, aprobado por el Decreto Nº 993/91 (t. o. 1995), debe efectuarse a partir del 31 de marzo de 1992 en el Nivel "C".

MINISTERIO DE JUSTICIA

Decisión Administrativa 183/97

Bs. As., 21/4/97

Recházanse los recursos jerárquicos en subsidio de los de reconsideración interpuestos por los agentes Alvarez Claudio, Expte. M. J. Nº 86.577/92; Cacharo, Adriana, Expte. M J. Nº 86.062/92; Fernández, María Cristina, Expte M. J. Nº 86.608/92, Fredes, Violeta Irene, Expte. M. J. Nº 86.184/92; Gil Black María Esther, Expte. M. J. Nº 86.451/92; Gómez, Olga Graciela, Expte. M. J. Nº 86.267/92; Herrera, Orosman Paul, Expte. M. J. Nº 86.209/92; Monteserin, Servando, Expte. M. J. Nº 86.640/92 y Romano Luisa Liliana, Expte. M. J. Nº 86.251/92, contra la Resolución Conjunta Nº 49.753 bis, del 12 de junio de 1992, emanada de la Secretaría de la Función Pública, entonces dependiente de la Presidencia de la Nación y del Ministerio de Justicia.

MINISTERIO DE CULTURA Y EDUCACION

Decisión Administrativa 171/97

Bs. As., 21/4/97

Recházanse los recursos jerárquicos interpuestos subsidiariamente por agentes del Ministerio de Cultura y Educación contra la Resolución Conjunta Nº 041, de fecha 30 de abril de 1992, de la Secretaría de la Función Pública, entonces de la Presidencia de la Nación y del citado Ministerio.

Decisión Administrativa 176/97

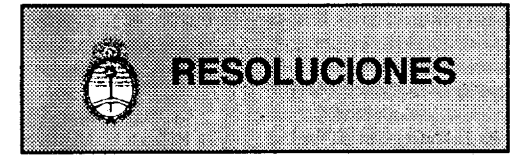
Bs. As., 21/4/97

Recházanse los recursos jerárquicos interpuestos subsidiariamente por los agentes Elsa Nora Lara y Arnaldo Augusto Marrero contra la Resolución Conjunta Nº 041 del 30 de abril de 1992 de la Secretaría de la Función Pública, entonces de la Presidencia de la Nación y del Ministerio de Cultura y Educación.

Decisión Administrativa 182/97

Bs. As., 21/4/97

Recházase el recurso jerárquico subsidiaria-mente interpuesto por el agente Daniel Elías Lieventan contra la Resolución Conjunta Nº 032 del 20 de abril de 1992 de la Secretaría de la Función Pública, entonces de la Presidencia de la Nación y del ex Consejo Nacional de Educación Técnica del Ministerio de Cultura y Educación.



Ministerio de Trabajo y Seguridad Social

INDEMNIZACIONES LABORALES

Resolución 249/97

Modificase el Anexo de la Resolución Nº 1050/96, con relación a la unidad negocial del Convenio Colectivo de Trabajo Nº 44/89.

Bs. As., 23/4/97

VISTO la Resolución M.T. y S.S. Nº1050, de fecha 20 de diciembre de 1996, y

CONSIDERANDO:

Que se ha deslizado un error material en el ANEXO de la Resolución citada.

Que al hacer referencia a la unidad negocial del Convenio Colectivo de Trabajo (C.C.T.) Nº 044/89 se consignó "Sindicato de capataces estibadores portuarios c/Centro coordinador actividades portuarias. Apuntadores Marítimos", donde debió decir "Sindicato de encargados y apuntadores marítimos c/Centro coordinador actividades portuarias. Encargados Apuntadores Marítimos".

Que corresponde corregir dicho error, a fin de que los interesados puedan realizar una adecuada consulta de los importes promedios de las remuneraciones y de los topes indemnizatorios fijados.

Por ello,

EL MINISTRO
DE TRABAJO Y SEGURIDAD SOCIAL
RESUELVE:

Artículo 1º — Sustitúyese, en el ANEXO de la Resolución M.T. y S.S. Nº 1050/96, la referencia a la unidad negocial del C.C.T. Nº 044/89, consignándose "Sindicato de encargados y apuntadores marítimos c/Centro coordinador actividades portuarias. Encargados Apuntadores Marítimos" en lugar de "Sindicato de capataces estibadores portuarios c/Centro coordinador actividades portuarias. Apuntadores Marítimos".

Art. 2º — Regístrese, comuníquese, dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación, remítase copia autenticada al Departamento Publicaciones y Biblioteca y archívese. — José A. Caro Figueroa.

Ente Nacional Regulador del Gas

GAS NATURAL

Resolución 431/97

Autorízase a la Cooperativa de Obras, Servicios Públicos, Asistenciales y Vivienda de Carcarañá Ltda., a operar como Subdistribuidor del sistema de distribución de gas existente en la localidad de Carcarañá, Provincia de Santa Fe.

Bs. As., 18/4/97

VISTO la Ley Nº 24.076, el Decreto Reglamentario Nº 1738 del 18 de septiembre de 1992, sus reglamentaciones, el Expediente Nº 578 del Registro del ENTE NACIONAL REGULADOR DEL GAS (ENARGAS), y

CONSIDERANDO:

Que la figura del Subdistribuidor se halla definida en el Artículo Nº 1 del Anexo I del Decreto Reglamentario Nº 1738/92; en el Punto 1.1. de las Reglas Básicas de las Licencias de Distribución de gas por redes y en el Artículo Nº 2, apartado ii) del Reglamento de Servicio de Distribución de gas por redes, estos últimos aprobados por el Decreto Nº 2255/92 como asimismo y en forma concordante, en el Artículo Nº 1 de los respectivos Contratos de Transferencia del capital accionario de las Sociedades Licenciatarias del Servicio de Distribución de gas por redes.

Que el ENTE NACIONAL REGULADOR DEL GAS, en su carácter de Autoridad Regulatoria es quien tiene la facultad de otorgar el carácter de Subdistribuidor.

Que la COOPERATIVA DE OBRAS, SERVICIOS PUBLICOS, ASISTENCIALES Y VIVIENDA DE CARCARAÑA LTDA., titular del emprendimiento, ha solicitado ante esta Autoridad el otorgamiento del referido carácter para la explotación comercial de la red de distribución de gas existente en la localidad de CARCARAÑA, Provincia de Santa Fe.

Que la Resolución ex SE Nº 385/88 previó en su Artículo 1º la posibilidad de la explotación comercial de los emprendimientos realizados bajo su órbita.

Que el emprendimiento de marras fue acometido en el marco de la Resolución recién enunciada.

Que atento la escasa experiencia desarrollada por la peticionante en la actividad bajo análisis, sin desmerecer con ello la potencialidad de su desempeño, hace merituable otorgar un plazo de autorización menor que el definido por el Artículo 3.1 de las Reglas Básicas de las Licencias de Distribución y prorrogable hasta alcanzar el extremo allí previsto, en función del desempeño evaluado.

Que la peticionante ha dado cumplimiento a las exigencias existentes, por reglamentación administrativa, para los aspirantes a ser Subdistribuidores, como asimismo ha abonado el importe de la Tasa de Fiscalización y Control determinado por esta Autoridad.

Que el ENARGAS está facultado para el dictado del presente acto conforme lo establecido en el Artículo Nº 52 de la Ley Nº 24.076 y su reglamentación.

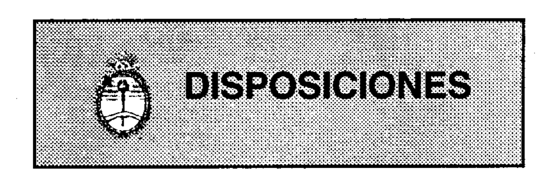
Por ello,

EL DIRECTORIO DEL
ENTE NACIONAL REGULADOR DEL GAS
RESUELVE:

Artículo 1º — Autorízase a la COOPERATIVA DE OBRAS, SERVICIOS PUBLICOS, ASISTENCIALES Y VIVIENDA DE CARCARAÑA LTDA. a operar como Subdistribuidor del sistema de distribución de gas existente en la localidad de CARCARAÑA, PROVINCIA DE SANTA FE, en el área de Licencia del LITORAL GAS S.A.

Art. 2º — Esta Autorización se concede por el término de DIEZ (10) AÑOS a partir de la fecha de la presente, prorrogable según desempeño hasta alcanzar los TREINTA Y CINCO (35) AÑOS.

Art. 3º — Notifíquese, publíquese, dése a la DIRECCION NACIONAL DEL REGISTRO OFICIAL, y archívese. — Raúl E. García. — Ricardo V. Busi. — Hugo D. Muñoz. — Héctor E. Fórmica.



Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

PRODUCTOS FARMACEUTICOS

Disposición 1149/97

Expediente Nº 1-47-6337-96-9

Apruébase el Documento A-1/91 "Soluciones Parenterales de Gran Volumen" de aplicación obligatoria para todas las empresas habilitadas para la fabricación, importación y/o distribución del citado producto.

Bs. As., 3/3/97

VISTO la Ley 16.463, sus Decretos Reglamentarios, el Tratado de Asunción suscripto en marzo de 1991 por el que se creó el Mercado Común del Sur, el Protocolo de Ouro Preto y las Resoluciones Grupo Mercado Común 91/93, 52/94 y 57/96 y;

CONSIDERANDO:

Que es función de esta Administración Nacional establecer mecanismos de fiscalización que permitan dentro de un amplio margen garantizar la calidad de los productos farmacéuticos que se elaboran, importan o distribuyen en nuestro país.

Que la normatización de las Buenas Prácticas de Fabricación y Control de las Soluciones Parenterales de Gran Volumen, así como la Guía de Inspecciones destinada a verificar el cumplimiento de las mismas, fue motivo de un profundo análisis en el seno de las reuniones del Mercosur, habiendo sido armonizadas entre los cuatro Estados Parte.

Que el Grupo Mercado Común ha aprobado al respecto el Documento A-1/91-Soluciones Parenterales de Gran Volumen como Resoluciones GMC Nº 52/94 y 57/96.

Que por el artículo 38 del Protocolo de Ouro Preto los Estados Parte asumen el compromiso de adoptar las medidas necesarias que aseguren el cumplimiento en los territorios de los respectivos países de las normas emanadas de los órganos del Mercosur.

Que la Resolución Mercosur GMC 91/93 determina que, a los fines de la Común y de las resoluciones del Grupo Mercado Común deben identificarse las autoridades competentes encargadas de adoptar las normas o medidas necesarias para asegurar su implementación.

Que en tal sentido las Resoluciones Mercosur 52/94 y 57/96 señalan como autoridad competente de Argentina a esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el artículo 3º inc. a) Decreto 1490/92.

Por ello,

EL DIRECTOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA
DISPONE:

Artículo 1º — Apruébase el texto del Documento A-1/91 "Soluciones Parenterales de Gran Volumen" que figura como Anexo I de la presente Disposición, que será de aplicación obligatoria para todas las empresas habilitadas para la fabricación, importación y/o distribución de Soluciones Parenterales de Gran Volumen a partir de la publicación de la presente disposición.

Art. 2º — Sin perjuicio de la aplicación de la Guía de Inspecciones que obra como parte integrante del documento A-1/91 aprobado por el Artículo 1º, las inspecciones de las plantas industriales se llevarán a cabo de acuerdo con el procedimiento impuesto por Disposición ANMAT 1930/95.

Art. 3º — La entrada en vigencia de la presente Disposición se ajustará a lo establecido en los Artículos 38 y 40 del Protocolo de Ouro Preto.

Art. 4º — Regístrese, comuníquese a quienes corresponda, a CAEMe, CAPEMvel, CILFA y COOPERALA. Oportunamente, dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación. Cumplido, archívese PERMANENTE. — Pablo M. Bazerque.

SOLUCIONES PARENTERALES DE GRAN VOLUMEN

DOCUMENTO A-1/91

Resoluciones GMC 52/94 y 57/96

ANEXO I

REGLAMENTO TECNICO

SOLUCIONES PARENTERALES DE GRAN VOLUMEN

CONTENIDO

1 - Objetivo

Este Reglamento Técnico (RT) estipula las condiciones que deben cumplirse en la producción y control de calidad de soluciones parenterales de gran volumen.

2 - Normas y Documentos de referencia

Las metodologías y especificaciones no contempladas en el presente documento deben estar fundamentadas, en primer lugar, en la FARMACOPEA EUROPEA, en segundo lugar, en la FARMACOPEA de los E.E.U.U., y, por último, en las FARMACOPEAS de los países del MERCOSUR.

Las monografías contempladas en los anexos de este documento deberán ser actualizadas cuando existan modificaciones significativas en las Farmacopeas citadas.

3 - Definición

3.1 **Soluciones Parenterales de Gran Volumen**
Soluciones en base acuosa, estériles, apirogénicas, acondicionadas en recipiente único con capacidad de 100 mL o más, esterilizadas terminalmente.

Están incluidas en esta definición las soluciones para administración endovenosa, las soluciones para irrigación y las soluciones para diálisis peritoneal. El término PARENTERAL DE GRAN VOLUMEN no incluye ningún producto de origen biológico.

4 - Condiciones generales

4.1 Las empresas que intervengan en la elaboración de los productos comprendidos en este reglamento, deben obtener autorización previa de funcionamiento por parte de la autoridad sanitaria nacional competente y la fabricación de dichos productos debe ser realizada bajo la responsabilidad técnica de un profesional habilitado de acuerdo con la legislación vigente en cada país.

4.2 En el caso de los productos importados el importador y distribuidor son responsables legales del cumplimiento de este Reglamento.

4.3 Los establecimientos, sus equipos e instalaciones, así como el proceso de fabricación, deben responder a las Buenas Prácticas de Fabricación recomendadas en el Anexo A de este Reglamento.

4.4 Cada producto debe estar registrado y autorizado en el organismo sanitario nacional competente.

5 - Condiciones especificas

Para las materias primas y materiales de envase se establecen requisitos y recomendaciones no reguladas. Los requisitos se señalan en cada caso (RQ) en los anexos específicos.

5.1 **Materias Primas**
El agua y las demás materias primas utilizadas en la producción de soluciones parenterales de gran volumen deben responder a los requisitos de calidad especificados en el Anexo B, de este Reglamento.

5.2 **Material de envase**
El material de envase para soluciones parenterales de gran volumen puede ser:

5.2.1 **Vidrio**
El vidrio utilizado para envases de soluciones parenterales de gran volumen debe cumplir con los requisitos establecidos en el Anexo C de este Reglamento.

5.2.2 **Plástico**
El plástico utilizado para los envases de soluciones parenterales de gran volumen debe cumplir los requisitos establecidos en el Anexo D, de este Reglamento.

La utilización de cualquier plástico no considerado en el anexo D, en la fabricación de recipientes para Soluciones Parenterales de Gran Volumen, depende del cumplimiento de las exigencias de la referida norma así como de la aprobación del material por la Autoridad Sanitaria Nacional competente y las de los países del Mercosur.

6 - Esterilización

6.1 **Proceso de esterilización**
Los procesos de esterilización de soluciones parenterales de gran volumen se deben realizar sobre el producto envasado y cerrado empleando calor húmedo en condiciones específicas de tiempo, temperatura y presión, de modo de asegurar una probabilidad de sobrevida microbiana no superior a 1×10^{-6}.

6.2 **Validación del Proceso**
Los procesos de esterilización empleados deben ser validados en forma periódica. La validación de un proceso de esterilización debe incluir estudios de control biológico, de distribución de temperatura y penetración de calor, de acuerdo con el Anexo H de este Reglamento.

6.3 **Control de Proceso**
Para el control de proceso de esterilización se deben realizar los siguientes procedimientos:

6.3.1 Control de temperatura con termómetro de mercurio o su equivalente, calibrado como mínimo una vez cada 3 meses. Se deben descartar termómetros que presenten variaciones mayores de 0,5°C en relación al termómetro patrón.

6.3.2 Control de presión con manómetro o su equivalente que debe ser calibrado como mínimo una vez cada 3 meses, de acuerdo con las especificaciones del equipo.

6.3.3 Control microbiológico en cada ciclo de esterilización utilizando indicadores microbiológicos.

6.3.4 Definición del número de lote con identificación del equipo de esterilización y del ciclo en el cual se realiza la esterilización. Siempre que un lote sea subdividido en esta fase, cada fracción de lote debe ser debidamente identificada.

7 - PRODUCTO TERMINADO

Los productos terminados deben ser sometidos a controles físicos, químicos, biológicos y microbiológicos de acuerdo con los requisitos establecidos en el Anexo E de este Reglamento.

8 - ROTULOS

8.1 **Requisitos generales**
Los rótulos, sean adheridos o impresos en forma indeleble sobre la superficie de los envases, deben consignar como mínimo los siguientes datos en el idioma del país en que circule el producto:

-Nombre del producto.
-Nombre genérico o denominación común internacional.
-Número de registro otorgado por la Autoridad Sanitaria Nacional Competente.
-Nombre y dirección del fabricante.
-Composición cuali y cuantitativa porcentual.
-Contenido electrolítico (mEq/L - mmol/L).
-Osmolaridad.
-Volumen nominal.
-Número de lote.
-Fecha de vencimiento.
-Condiciones de conservación y transporte (cuando el producto lo exija).
-Nombre del Director Técnico o Responsable Técnico.
-Vía de administración.
-Indicaciones, contraindicaciones y precauciones cuando sea necesario.

8.2 **Tintas y colas**

Las tintas usadas en los procesos de impresión de los envases así como las colas usadas para adherir los rótulos, no deben contener sustancias tóxicas que puedan migrar a la solución.

9 - FECHA DE VENCIMIENTO

La fecha de vencimiento de las soluciones parenterales de gran volumen debe ser determinada por estudios de estabilidad indicados en el Anexo J del presente Reglamento y repetidos ante modificaciones que puedan afectar la composición, calidad y/o estabilidad del producto.

10 - EMPAQUE

Los materiales empleados para empacar las soluciones parenterales de gran volumen para la venta deben ser adecuados para proteger y mantener el producto en las condiciones normales de transporte y traslado, de acuerdo con el Anexo A de este Reglamento.

11 - DOCUMENTACION

Los documentos en que se registren los procedimientos de producción y control de un lote deben ser archivados por el fabricante por un período mínimo de 6 meses a partir de la fecha de vencimiento del producto.

12 - CONTRAMUESTRAS

De cada lote de fabricación se deberá conservar el doble de las unidades requeridas para efectuar todos los análisis prescriptos, excepto los de esterilidad y piretógenos, como mínimo hasta 30 días después de la fecha de vencimiento, identificadas como muestras de referencia.

13 - ALMACENAMIENTO

Las soluciones parenterales de gran volumen, deben ser almacenadas en locales secos y limpios, libres de insectos y roedores y deben cumplir con las indicaciones con respecto al estibaje de cajas y paletas, de modo de que el almacenamiento no altere la identificación, composición y pureza del producto, de acuerdo con lo recomendado en el Anexo A de este Reglamento.

14 - TRANSPORTE

Las soluciones parenterales de gran volumen, deben ser transportadas de acuerdo con lo indicado en el Anexo F de este Reglamento.

15 - RECEPCION, ALMACENAMIENTO Y DISTRIBUCION

La recepción, almacenamiento y distribución de SPGV debe seguir los procedimientos descriptos en el Anexo G de este Reglamento.

16 - INDICE DE ANEXOS

Anexo A - Buenas Prácticas de Fabricación para SPGV.
Anexo B - Materias Primas.
Anexo C - Recipientes de vidrio.
Anexo D - Recipientes plásticos para SPGV.
Anexo E - Producto Terminado.
Anexo F - Transporte de SPGV.
Anexo G - Recepción, almacenamiento y distribución de SPGV.
Anexo H - Validación de ciclos de esterilización por vapor.
Anexo I - Tapones de elastómero.
Anexo J - Estabilidad.
Anexo L - Ensayos Bilógicos.

ANEXO A

BUENAS PRACTICAS DE FABRICACION
SOLUCIONES PARENTERALES DE GRAN VOLUMEN

CONTENIDO

A-1 OBJETIVO

A-1.1 Esta recomendación fija procedimientos de Buenas Prácticas de Fabricación a ser observados en la producción, en el control de calidad, en el acondicionamiento y almacenamiento y en la distribución de Soluciones Parenterales de Gran Volumen.

A-2 DEFINICIONES

Para efecto de esta recomendación son adoptadas las definiciones de A-2.1 a A-2.22

A-2.1 **Buenas Prácticas de Fabricación (BPF)**

Conjunto de recomendaciones escritas que tienen por objeto la definición y estandarización de procedimientos de fabricación, control de calidad, condiciones de las instalaciones de una empresa, sus equipamientos y su respectivo mantenimiento, también empaque y condiciones de almacenamiento de las Soluciones Parenterales de Gran Volumen, con el objetivo de garantizar que los productos cumplan las especificaciones establecidas con relación a su actvidad, pureza, eficacia e inocuidad.

A-2.2 **Solución Parenteral de Gran Volumen (SPGV)**

Solución en base acuosa estéril y apirogénica acondicionada en recipiente único con una capacidad de 100 mL o más esterilizada terminalmente.

Están incluidas en esta definición las infusiones endovenosas soluciones para irrigación y soluciones para diálisis peritoneal. El término parenteral de gran volumen no incluye ningún producto de origen biológico.

A- 2.3 **Control de Calidad (CC)**

Conjunto de operaciones (programación, coordinación y ejecución) con el objetivo de verificar la conformidad del producto con las especificaciones establecidas.

A-2.4 **Fabricante**

Persona jurídica que elabora SPGV, con autorización previa de funcionamiento por parte de la autoridad sanitaria nacional competente.

A-2.5 **Fabricación**

Todas las operaciones necesarias para la obtención de los productos comprendidos en esta recomendación.

A-2.6 **Lote**

Cantidad de SPGV que se produce en un ciclo de fabricación cuya característica esencial es la homogeneidad. Para el propósito del ensayo de esterilidad, lote es el conjunto de envases preparados de tal forma que el riesgo de contaminación pueda ser considerado el mismo para cada unidad, normalmente es una carga del autoclave.

A-2.7 **Número de lote**

Designación impresa en el envase de cada unidad de producto, constituida por combinaciones de letras, números o símbolos, que permitan identificar el lote a que éste pertenece, y en caso de necesidad, localizar y rever todas las operaciones de producción, inspección, control, empaque, almacenamiento y distribución del producto en cuestión.

A-2.8 **Garantía de Calidad (GC)**

Esfuerzo organizado y documentado dentro de una empresa con el sentido de desarrollar, producir, mantener y asegurar las características del producto, de modo que cada unidad del mismo esté de acuerdo con sus especificaciones.

A-2.9 **Materia Prima**

Sustancia activa o inactiva que se emplea en la fabricación de SPGV.

A-2.10 **Producto semi-elaborado**

Sustancia, mezcla de sustancias o SPGV que aún se encuentren en proceso de fabricación.

A-2.11 **Producto terminado**

Producto con la presentación definitiva, conteniendo ingrediente(s) activo(s) asociado(s) o no a sustancias auxiliares, atendiendo las exigencias legales y con la aprobación final de control de calidad del fabricante.

A-2.12 **Esterilización**

Proceso de aplicación de calor húmedo al producto ya envasado y cerrado, en condiciones específicas de tiempo, temperatura y presión, que garanticen una probabilidad de sobrevida microbiana no superior a $1 x 10^{-6}$.

A-2.13 **Tiempo de esterilización**

periodo de tiempo, en minutos, a una determinada temperatura y presión, durante el cual el producto debe ser expuesto al calor húmedo, a fin de cumplir las exigencias de A-2.12.

A-2.14 **Estudio de distribución de la temperatura**

Estudio que tiene por objeto verificar y asegurar que la temperatura en el interior del autoclave se distribuya uniformemente durante el proceso de esterilización.

A-2.15 **Estudio de penetración del calor (energía térmica)**

Estudio que tiene por objeto verificar la cantidad de calor (energía térmica) recibida por la solución durante el proceso de esterilización.

A-2.16 **Cuarentena**

Retención temporaria de materias primas, productos semi-elaborados o productos terminados, con la prohibición de ser utilizados hasta que sean aprobados para su uso por Control de Calidad.

A-2.17 **Material de envase**

Recipientes de vidrio o plástico y tapones de elastómero que responden a las definiciones de los anexos C, D e I.

A-2.18 **Area de ambiente controlado**

Area donde los factores ambientales y de calidad del aire con relación al número de partículas y de microorganismos son controlados.

A-2.19 **Partículas extrañas**

Partículas móviles insolubles, visibles al ojo desnudo, diferentes a burbujas de gas.

A-2.20 **Archivo maestro**

Conjunto de documentos conteniendo el proyecto, la formulación, las especificaciones, los procedimientos de fabricación, los requisitos de control de calidad y los procedimientos de acondicionamiento, de empaque y de almacenamiento del producto.

A-2.21 **Archivo histórico**

Conjunto de documentos conteniendo los registros de producción y control de cada lote de fabricación, en forma ordenada, archivado bajo la responsabilidad de CC.

A-2.22. **Filtro Hepa**

Filtro para aire de alta eficiencia con la capacidad de retener 99,97% de las partículas mayores de 0,3 μm de diámetro.

A-3 CONDICIONES GENERALES

A-3.1 **Organización y personal**

A-3.1.1 ***Estructura orgánica y de personal***

A-3.1.1.1 Todo fabricante de SPGV debe poseer una estructura orgánica y de personal suficiente para garantizar que los productos por él fabricados estén de acuerdo con los requisitos de esta recomendación.

A-3.1.1.2 Toda empresa productora de SPGV debe poseer un sistema de control de calidad que ejerza sus actividades plenamente, de modo de garantizar la calidad de los productos fabricados.

A-3.1.1.3 Todo fabricante debe adoptar e implementar procedimientos referidos a la calidad, formalmente establecidos y documentados y que hayan sido aprobados específicamente para el producto a ser fabricado.

A-3.1.1.4 El responsable legal de los productos fabricados será un Farmacéutico. Los responsables del control de calidad y de la producción deben ser profesionales calificados, con conocimientos en las áreas de química, físico-química, bioquímica, microbiología, farmacología, farmacotecnia, tecnología farmacéutica y toxicología. Deben también poseer experiencia práctica en los procesos de producción y de control de calidad, para el cumplimiento de sus atribuciones con discernimiento e independencia profesional.

A-3.1.2 ***Responsabilidad de Control de Calidad***

El responsable de CC tiene autoridad para:

a) aprobar o rechazar todas las materias primas, materiales auxiliares de fabricación, materiales de empaque y rótulos, como así también los productos semi-elaborados y terminados;
b) rever y revisar, en cualquier momento, los registros de producción, a fin de asegurar que no fueron cometidos errores y, si éstos ocurrieron, que hayan sido debidamente corregidos e investigadas sus causas;
c) acompañar cada proceso de fabricación para certificar que los métodos de producción preconizados están siendo seguidos, así como verificar si los límites de seguridad, en cada etapa de fabricación, están de acuerdo a las especificaciones;
d) identificar, recomendar o presentar soluciones para los problemas de la calidad, así como supervisar e implementar dichas soluciones;
e) verificar los procedimientos utilizados en las inspecciones, con relación a su adecuación y ejecución.
f) realizar estudios de estabilidad física, química y biológica del producto terminado, a fin de establecer su fecha de vencimiento.
g) fiscalizar técnicamente la aplicación de esta norma en los posibles contratos de fabricación con terceros.

A-3.1.3 ***Requisitos de personal, entrenamiento e higiene***

A-3.1.3.1 El fabricante debe disponer de personal calificado y en cantidad suficiente para que todas las operaciones sean realizadas correctamente.

A-3.1.3.2 Todo el personal implicado en la fabricación, procesamiento, empaque, transporte interno, almacenamiento y CC, debe recibir instrucciones y entrenamiento para el perfecto desempeño de sus funciones específicas. Periódicamente deben cumplirse programas de entrenamiento y reciclaje que proporcionen al personal el entendimiento completo de sus actividades y la importancia del cumplimiento de las BPF. La ejecución de tales programas debe ser documentada. La realización de esos programas debe ser siempre en forma continua y documentada, y debe darse conciencia al personal de la importancia del cumplimiento de las BPF.

A-3.1.3.3 Los responsables de la Calidad deben estar informados de todos los inconvenientes que pueden ser encontrados en la ejecución de cada operación de producción y de control.

A-3.1.3.4 Todo personal responsable de la supervisión de producción, procesamiento, empaque, transporte interno, alamcenamiento y CC, debe recibir instrucciones y entrenamiento, y tener experiencia para garantizar que el producto cumpla las especificaciones de identidad, pureza y concentración.

A-3.1.3.5 Debe haber un número adecuado de personal calificado para desempeñar y supervisar todas las etapas mencionadas anteriormente.

A-3.1.3.6 El personal en contacto con el producto o el ambiente de fabricación, debe presentar condiciones de salud e higiene de modo de evitar contaminación del producto; ese personal debe ser sometido periódicamente a exámenes médicos y en caso de que haya portadores de enfermedades infecto-contagiosas, estos deben ser desafectados temporaria o definitivamente de sus actividades. El personal debe ser instruido para referir a sus supervisores cualquier alteración en su estado de salud.

A-3.1.3.7 El personal implicado en la producción y CC tendrá que disponer de uniformes que deben ser cambiados para garantizar la higiene apropiada.

A-3.1.3.8 Las vestimentas deberán adaptarse al proceso y a los lugares de trabajo, de tal manera que aseguren la protección del producto frente a la contaminación.

A-3.1.3.9 La colocación de los uniformes y el calzado, así como la higiene previa a la entrada en las áreas de llenado y control microbiológico, deben ser realizadas en lugares específicamente designados para vestuario, de acuerdo con las exigencias estipuladas en A-3.2.2.

A-3.1.3.10 El acceso a las áreas de ambiente controlado debe ser limitado a personas debidamente entrenadas, de modo de mantener la integridad ambiental.

A-3.1.3.11 El personal de empaque y de transporte interno, así como los auxiliares indirectos (mantenimiento), deben usar uniformes igualmente limpios.

A-3.1.3.12 Cualquier persona que evidencie una condición inadecuada de higiene o una vestimenta que pueda afectar al producto, debe ser desafectada de sus actividades hasta que tal condición sea corregida.

A-3.2 **Edificaciones y control ambiental**

A-3.2.1 ***Areas-Características generales***

A-3.2.1.1 Las áreas de fabricación de SPGV deben tener dimensiones adecuadas para facilitar al máximo la limpieza, el mantenimiento y las operaciones de procesamiento.

A-3.2.1.2 Todas las áreas involucradas directa o indirectamente en la fabricación de SPGV deben presentar pisos, paredes y revestimientos lisos, impermeables y fácilmente lavables. En las áreas donde hay ventanas, éstas deben ser protegidas con telas para evitar la entrada de insectos, aves y roedores.

A-3.2.1.3 Cada área debe tener espacio suficiente para la colocación ordenada del equipamiento y los materiales. A fin de permitir un flujo racional de trabajo y manejo seguro de las operaciones relacionadas con el ítem A-3.2.1.5.

A-3.2.1.4 Cada área debe ser perfectamente individualizada para que sea mínimo el riesgo de contaminación cruzada.

A-3.2.1.5 Las operaciones deben ser realizadas dentro de áreas definidas específicamente y de dimensiones adecuadas para:

a) recepción de materias primas, material de acondicionamiento y rótulos;
b) cuarentena (materias primas, material de acondicionamiento y rótulos);
c) almacenaje de materias primas, materiales de acondicionamiento y rótulos, aprobados;
d) almacenaje de materias primas, materiales de acondicionamiento y rótulos rechazados, hasta su devolución o destrucción;
e) producción propiamente dicha;
f) llenado;
g) esterilización;
h) rotulado y empaque;
i) cuarentena de productos en proceso;
j) almacenaje de productos terminados-expedición;
k) control de calidad.

A-3.2.1.6 Actividades tales como alimentación, fumar y recreación deben ser restringidas a áreas aisladas, limitadas y determinadas.

A-3.2.2. ***Areas de ambiente controlado***

En las áreas de ambiente controlado, las paredes, pisos, techos, accesorios y divisores deben tener superficies lisas e impermeables para permitir la limpieza rigurosa. Deben ser construidas con materiales que resistan las rajaduras, chispas, oxidación u otro tipo de deterioro. Estas áreas deben tener temperatura y humedad controladas, suministro de aire filtrado con presión positiva, con filtro de eficiencia adecuada, sistema de limpieza y desinfección de las salas y los equipos, cañerías de agua y aire comprimido, así como los conductos eléctricos identificados e instalados de modo de evitar al máximo, cualquier acúmulo de impurezas. Deben ser previstas áreas específicamente destinadas para la colocación de vestimentas y calzados para la entrada a las áreas de ambiente controlado. Sobre la línea de llenado y operaciones de control microbiológico, se requerirá un ambiente con no más de 3,5 partículas de 0.5 μm o mayores por cada litro de aire (área clase 100).

En las áreas destinadas al pesado y mezclado, se requerirá un ambiente de no más de 3.500 partículas de 0,5 μm o mayores por cada litro de aire (área clase 100.000).

A-3.2.3 ***Reservorios de agua potable***

Los reservorios de agua potable deben ser debidamente protegidos, a fin de evitar contaminaciones, sea por microorganismos, insectos o aves; deben ser construidos con materiales adecuados e impermeabilizados para evitar infiltraciones, facilitar limpiezas periódicas e inspecciones.

A-3.2.4 ***Control ambiental***

Debe realizarse un riguroso control ambiental para que se evite la contaminación de los productos y sean satisfechas las condiciones exigidas para la ejecución de las operaciones mencionadas en A-3.2.1.4.

El protocolo para el control ambiental debe contener como mínimo las siguientes variables: presión y filtración de aire, aireación, temperatura, humedad, contaminación de aire, de superficies y de las áreas de trabajo.

A-3.2.5 ***Iluminación***

Las instalaciones de iluminación artificial, en las áreas de producción y envasamiento, deben ser construidas de modo de prevenir cualquier acúmulo de polvo y facilitar la limpieza. También deben ser protegidas para evitar rotura y dispersión de fragmentos.

A-3.2.6 ***Limpieza***

A-3.2.6.1 Todas las áreas de producción mencionadas en el ítem A-3.2.1., inmediatamente después del término de cada jornada de trabajo, deben limpiarse con agua y jabón, desinfectadas, mantenidas limpias, en condiciones sanitarias adecuadas y estar libres de infestación por roedores, pájaros e insectos.

A-3.2.6.2 Los procedimientos de limpieza e higienización, también como el empleo de raticidas, insecticidas, fungicidas y desinfectantes, deben ser cumplidos estrictamente. El uso de esos agentes debe ser registrado por escrito y firmado por el responsable de la operación.

A-3.2.6.3 Detritus y desechos industriales, tales como agentes químicos, residuos mecánicos u otros, eventualmente resultantes del procesamiento del producto, deben ser eliminados en forma segura para evitar contaminación ambiental.

A-3.2.7 **Area de esterilización**

Las áreas de esterilización deben ser diseñadas y equipadas adecuadamente, o en su defecto, adoptarse sistemas de codificación convenientes, para evitar la confusión entre materiales y productos esterilizados o no esterilizados.

A-3.3 **Equipamiento**

A-3.3.1 ***Localización e instalación***

Todo equipo utilizado en el proceso de fabricación debe ser localizado e instalado de modo de facilitar su operación, mantenimiento, ajuste, calibración / aforado y limpieza. Todos los equipos de produccción, incluidos los de medición, utilizados en la producción o en los ensayos de los productos, que sean mecánicos, neumáticos o manuales, deben ser apropiados para sus propósitos y capaces de reproducir resultados válidos, y deben ser inspeccionados rutinariamente, aforados y/o calibrados siguiendo procedimientos y especificaciones escritas y debidamente registradas.

A-3.3.2 ***Procedimiento de limpieza***

A-3.3.2.1 Deben existir y estar disponibles para el personal responsable, todos los cronogramas y procedimientos escritos de limpieza, conforme a los requisitos del proceso.

A-3.3.2.2 Deben existir procedimientos escritos para evitar la contaminación de las instalaciones, de los equipos de ensayo y de producción, de los componentes y materiales y de los productos terminados, por el uso de sustancias tóxicas de limpieza, de desinfección o de productos químicos volátiles y corrosivos.

A-3.3.3 ***Procedimiento de operación***

Deben existir procedimientos escritos que orienten la operación de los equipos y que estén fácilmente disponibles para los operadores.

A-3.3.4 ***Mantenimiento***

Todos los equipos deben ser sometidos a mantenimiento preventivo o correctivo, de acuerdo a los respectivos manuales de fabricación. Los procedimientos realizados deben registrarse por escrito.

A-3.3.5 ***Inspección***

A-3.3.5.1 Inspecciones destinadas a la verificación de los procedimientos de mantenimiento y limpieza, deben ser realizadas periódicamente y registradas de modo adecuado.

A-3.3.6 ***Calibración y aforado***

A-3.3.6.1 Los procedimientos de calibración y aforado deben incluir instrucciones específicas, así como explicar los errores tolerables. Las instrucciones para las acciones correctivas deben ser claramente indicadas, dentro de los límites tolerados.

La calibración y aforado sólo deben ser ejecutadas por personal entrenado y capacitado para operar con el equipo. Las especificaciones y aforados deben ser recomendadas por el órgano oficial del país. Si no existen especificaciones para algún parámetro particular, puede ser utilizada una aceptada internacionalmente.

A-3.3.6.2 Tolerancias o limitaciones inherentes al protocolo de operación de un equipo, deben ser fijadas sobre el mismo o mantenidas fácilmente disponibles para el personal que lo opera o calibra.

A-3.3.6.3 Registro de calibración y aforado

Calibraciones y aforados deben ser ejecutados de acuerdo con los procedimientos establecidos y los resultados deben ser archivados con el nombre del responsable. Las etiquetas con datos referidos a la última y a la próxima calibración / aforado deben ser adheridas a cada equipo.

A-3.3.7 ***Filtros***

Los filtros utilizados en la producción de SPGV no deben liberar fibras. Cuando estos filtros fueran necesarios en el proceso, debe existir un procedimiento adicional que retenga tales fibras. Se debe controlar la integridad física de los filtros de membrana utilizados para la filtración final de las SPGV.

A-3.3.8 ***Autoclave***

A-3.3.8.1 Un autoclave para la esterilización de SPGV debe estar equipado, como mínimo, con termómetros de mercurio o equivalentes, adecuados para el rango de temperatura en el que se pretende trabajar y cuya resolución máxima sea de 1°C. El autoclave debe poseer además, manómetro, registrador de temperatura, y válvulas de: entrada y salida de vapor, salida de aire y de seguridad.

A-3.3.8.2 El fabricante de SPGV debe validar cada autoclave, según lo establecido en el anexo H.

A-3.3.9 ***Equipamiento auxiliar***

Todos los equipos auxiliares que abastezcan aire, agua de limpieza o agua para fabricación, deben cumplir las recomendaciones del ítem A-3.4 de esta recomendación.

A-3.4. **Calidad de aire y agua**

A-3.4.1 ***Requisitos generales***

Las instalaciones y procedimientos utilizados en el procesamiento y distribución deben ser aprobados por CC. Los resultados de todos los ensayos deben ser registrados y mantenidos a disposición del personal responsable del proceso.

A-3.4.2 ***Aire en ambientes controlados***

A-3.4.2.1 El aire en ambientes controlados debe tener un sistema de filtración que asegure: a) para áreas clase 100.000, recuentos automáticos máximos de 3.500 partículas de 0,5μm o mayores por cada litro de aire o recuentos microscópicos máximos de 25 partículas de 5μm o mayores por cada litro de aire; b) para áreas clase 100, recuentos automáticos con un máximo de 3,5 partículas de 0,5 μm o mayores por litro de aire. En las áreas de ambiente controlado debe además mantenerse la temperatura entre 19°C y 25°C, humedad relativa entre 30% y 50%, presión positiva diferencial de 0,127 cm de columna de agua, con todas las puertas cerradas, con relación a los ambientes adyacentes menos limpios y como mínimo, 20 cambios de aire/hora. Estas especificaciones pueden ser restringidas al área de un equipamiento o local donde sean necesarias tales condiciones de aire.

A-3.4.2.2 El aire comprimido debe ser exento de agua, aceite y vapores de aceite e hidrocarburos, sufriendo filtraciones suficientes para que se obtenga, como máximo 3,5 partículas de 0,5 μm o mayores por litro, cuando se lo utiliza en líneas de llenado, en autoclaves, en ambientes controlados y en areas de ensayos microbiológicos, a menos que la descarga se realize en areas de ambiente no controlado.

A-3.4.3 ***Agua***

A-3.4.3.1 El agua de limpieza o lavado inicial de superficies que van a estar en contacto con el producto tal como envases, tapones y equipos, pueden tener un máximo de 50 microorganismos por cada 100 mL, en tres muestras consecutivas de 250 mL tomadas en el mismo punto de muestreo. Si el agua contiene agentes bactericidas estos deberán ser neutralizados.

A-3.4.3.2 El agua para fabricación de las SPGV y para el enjuague final de equipamientos o superficies en contacto con el producto debe responder a las espécificaciones del anexo B "Agua para inyectables".

A-3.4.3.3 Cuando el agua para la fabricación necesita de almacenamiento, deben ser usados recipientes de acero inoxidable sanitario, herméticos y munidos de filtros de venteo de 0,22 μm de tamaño de poro, a una temperatura no menor de 80 °C, bajo constante circulación.

A-3.4.3.4 El agua utilizada para la refrigeración del producto después de esterilizado debe ser filtrada bacteriológicamente para mantener la calidad del producto.

A-3.4.4 ***Control del aire y del agua***

Los procedimientos de control del aire y del agua deben ser escritos y aprobados por CC y la inspección debe ser programada periodicamente. Las alteraciones y correcciones deben ser documentadas. Todos esos documentos deben ser mantenidos a disposición de los responsables de la producción.

A-3.4.4.1 El aire comprimido utilizado en áreas de ambiente no controlado puede presentar como máximo 3500 partículas de 0.5 μm, o mayores, por litro de aire.

A-3.5 **Control de materias primas y de materiales de acondicionamiento**

A-3.5.1 ***Exigencias generales***

A-3.5.1.1 Los procedimientos con relación a la recepción, identificación, almacenamiento, manipulación, muestreo, ensayos y aprobación o rechazo de materias primas y materiales de acondicionamiento deben ser detalladamente descriptos.

A-3.5.1.2 Las materias primas y materiales de acondicionamiento deben ser manipulados y almacenados de modo de evitar la contaminación.

A-3.5.1.3 Materias primas, embolsadas o acondicionadas en cajas, deben ser almacenadas de modo de no entrar en contacto con el piso y adecuadamente posicionadas de modo de permitir limpieza e inspecciones.

A-3.5.1.4 Cada lote de materia prima y material de acondicionamiento debe ser identificado con un código distinto siendo apropiadamente identificado en cuanto a su situación (por ejemplo cuarentena, aprobado o rechazado).

A-3.5.2 ***Recepción y almacenamiento***

A-3.5.2.1 En la recepción de materias primas y materiales de acondicionamiento cada lote debe ser examinado en cuanto a rótulos, contenido y a posibles daños en su embalaje.

A-3.5.2.2 Cada lote de materia prima y material de acondicionamiento debe ser mantenido fuera de uso hasta ser aprobado por CC.

A-3.5.3 ***Muestreo y ensayos para la aprobación o el rechazo***

A-3.5.3.1 Muestras representativas de cada lote deben ser tomadas para el análisis. El número de unidades a ser muestreado y la cantidad de material a ser tomada de cada lote debe basarse en criterios estadísticos para la variabilidad, niveles de confianza y grado de precisión deseados de acuerdo con la calidad o la historia del proveedor.

A-3.5.3.2 La cantidad de muestra recogida debe ser suficiente para la realización de todos los análisis y se debe conservar hasta 30 días despues del vencimiento del último lote con ella producida.

A-3.5.3.3 Las muestras de materias primas deben ser recogidas de acuerdo a los siguientes procedimientos:

a) Los embalajes del material seleccionado deben ser limpiados externamente;

b) Los embalajes deben ser abiertos, tomadas las muestras y luego cerrados para evitar la contaminación de sus contenidos;

c) Equipamiento estéril y técnicas de muestreo asépticas deben ser utilizadas cuando es necesario;

d) Es necesario proceder al muestreo del material localizado en la parte superior, media e inferior de un envase y estas muestras no pueden ser mezcladas para el ensayo;

e) Las muestras deben ser identificadas con la información del nombre del material muestreado, el número de lote, el envase del cual la muestra fue tomada, la fecha de la toma y el nombre de la persona que la colectó;

f) Los envases, de los cuales fueron tomadas las muestras, deben ser marcados para identificar su origen.

A-3.5.3.4 Las muestras del materias primas deben ser analizadas por el fabricante de SPGV de acuerdo a lo especificado en el anexo B. Los recipientes y tapas deben ser analizados de acuerdo a lo establecido en los anexos C, D e I.

A-3.5.3.5 Cualquier lote de materia prima, material de acondicionamiento que esté de acuerdo con las especificaciones exigidas y conforme a lo previsto en el ítem 3.5.3.4, puede ser aprobado y liberado para su uso. Caso contrario debe ser rechazado.

A-3.5.3.6 Periódicamente se deben practicar ensayos microbiológicos, de acuerdo con un programa escrito, sobre muestras representativas de todas las materias primas y materiales de acondicionamiento, incluso aquellas que no se consideren susceptibles de contaminación microbiana.

A-3.5.3.7 Periódicamente se deben practicar ensayos de sustancias piretógenas sobre muestras representativas de materias primas y material de envase.

A-3.6 **Control de producción y proceso**

A-3.6.1 ***Procedimientos escritos***

A-3.6.1.1 El fabricante de SPGV debe tener por escrito los procedimientos de producción y control de sus productos.

A-3.6.2 ***Materia prima***

A-3.6.2.1 Los procedimientos escritos de control y de producción deben asegurar que el producto tenga identidad, concentración, pureza y otros requisitos especificados, y deben incluir los siguientes datos:

a) el lote del producto debe ser formulado con la intención de suministrar como mínimo el 100 % de la cantidad del componente activo declarado en el rótulo;

b) las materias primas deben ser fraccionadas, pesadas o medidas apropiadamente. Si a una materia prima le fue cambiado el envase original por otro, el nuevo envase debe ser identificado con las siguientes informaciones:

- nombre de la materia prima;
- número de lote;
- fecha de recepción y/o número del control;
- peso o medida del nuevo envase;

c) la medida u operación de fraccionamiento para las materias primas debe ser supervisada. Cada envase de materia prima preparada para la fabricación debe ser examinado por una segunda persona para asegurar que:

- la materia prima fue liberada por CC
- la medida es correcta, como consta en los registros de producción del lote;
- los envases están adecuadamente identificados.

A-3.6.3 ***Cálculo de rendimiento en la fabricación***

Las pérdidas que ocurran en la fabricación de cada lote, unidades y pérdida de volumen de solución en cañerías y equipos deben ser identificadas, estimadas en cantidad y registradas.

A-3.6.4 ***Identificación del equipamiento***

A-3.6.4.1 Todos los equipos, tanques, filtros, bombas y cañerías utilizados durante la producción de un lote deben ser identificados durante todo el tiempo para indicar sus contenidos y cuando sea necesario, la etapa de fabricación. Tal identificación debe ser incorporada a la documentación de la producción del referido lote.

A-3.6.4.2 Todos los cestos del esterilizador, vagones, carros o cualquier otro dispositivo utilizado para retener el producto durante el proceso de esterilización, deben estar marcados con el número del lote en forma visible y clara, a menos que éste figure previamente impreso en forma indeleble en cada envase.

Se deberá identificar si fueron expuestos (los cestos) o no al proceso de esterilización.

A-3.6.5 ***Muestreo de materiales en proceso y producto terminado***

A-3.6.5.1 Para asegurar la uniformidad e integridad de un producto, deben ser establecidos procedimientos y programas escritos para el muestreo y analisis estadisticamente válidos a fin de que éstos incluyan los siguientes aspectos:

a) conformidad de la solución antes del envasado;

b) nivel de envasamiento o volumen medio (contenido liquido)

c) limpidez de la solución

d) ausencia de partículas

e) vacío, donde se aplique, u otros índices de impermeabilidad del cierre

f) identidad del producto

g) caracterización del producto

h) concentración de materia prima en el producto

i) pH

j) recuento microbiano

k) piretógenos

A-3.6.5.2 Los materiales en proceso deben ser analizados para determinar identidad, concentración, pureza y ser aprobados o rechazados por CC durante la producción, en el inicio o al final de las fases significativas o después del almacenamiento por períodos prolongados.

A-3.6.6 ***Limitaciones de tiempo en la producción***

El tiempo que transcurre entre la adición de la primera materia prima del producto al agua en el tanque de mezcla y la exposición de la última unidad envasada al inicio de la esterilización no debe exceder las 8 horas.

Cuando sea necesario, deben ser establecidos límites de tiempo para la conclusión de cada fase de la producción, a fin de asegurar la calidad del producto. Modificaciones en el tiempo establecido, deben ser validadas y documentadas de modo que no haya compromiso de la calidad del producto.

A-3.6.7 ***Filtración final***

A-3.6.7.1 Antes del envasado, las SPGV deben ser filtradas a través de filtros con porosidad no superior a 0,45 μm, modificaciones en la porosidad de los filtros deberán ser validadas y documentadas de modo que no exista compromiso en la calidad del producto.

A-3.6.7.2 La filtración final de las soluciones debe ser realizada inmediatamente antes de su envasamiento. Las especificaciones del proceso deben en forma adecuadamente documentada indicar el tiempo máximo durante el cual el sistema de filtración debe ser usado, de modo de impedir

el desarrollo de microorganismos a niveles que puedan afectar la calidad del producto. Se recomienda el reemplazo o la limpieza de los filtros en períodos no mayores a 8 horas.

A-3.6.7.3 Los filtros deben ser ensayados de acuerdo a un procedimiento escrito para verificar su integridad.

A-3.6.8 ***Inspección visual***

Todas las SPGV deben ser examinadas visualmente contra fondos oscuros y claros luego de la esterilización, para verificar la presencia o no de partículas, la fuente y dirección de la luz debe intensificar la visibilidad de las partículas. Un método alternativo de examen puede ser empleado, mientras sea más preciso que el examen visual. Se deben mantener registros del método ejecutado y de los resultados encontrados.

A-3.6.9 ***Control de la contaminación microbiana***

Procedimientos escritos, destinados a evitar la contaminación microbiana de productos que deben ser estériles, serán establecidos y seguidos.

A-3.7 **Esterilización**

A-3.7.1 ***Proceso de esterilización***

El proceso de esterilización de las SPGV deber emplear calor húmedo realizándose sobre el producto envasado y cerrado, en condiciones específicas de tiempo, temperatura y presión, de modo de asegurar una probabilidad de sobrevida microbiana no superior a 1×10^{-6}, diseñado para ser reproducible, uniforme y eficiente. El proceso de esterilización empleado debe ser validado por CC. Los registros de validaciones deberan quedar archivados en el archivo maestro para referencia futura. Los registros de las condiciones de esterilización obtenidos en cada ciclo de esterilización deben ser revisados por CC y archivados junto con los demás documentos del lote en el archivo histórico.

A-3.7.2 ***Validación del proceso de esterilización***

A-3.7.2.1 La validación del proceso de esterilización debe realizarse en forma periódica. La validación de un proceso de esterilizacción debe incluir estudios de control biológico, de distribución de temperatura y penetración de calor de acuerdo con lo establecido en el Anexo H.

A-3.7.3 ***Control del proceso de esterilización***

Para el control del proceso de esterilización los siguientes procedimientos deben ser observados:

a) control de temperatura con termómetro de mercurio o equivalente, calibrados / aforados contra un termómetro patrón, como mínimo una vez cada 3 meses. Si hubieran variaciones mayores de ± 0,5°C, el termómetro no debe ser utilizado;

b) control de presión con manómetro o equivalente, que debe ser calibrado / aforado no menos de una vez cada 3 meses, de acuerdo con las especificaciones del equipo

c) definición del número de lote o control suficientemente claro para identificar al autoclave y al ciclo en el cual ocurre la esterilización, siempre que un lote sea subdividido en esta fase;

d) revisión por CC de los registros de las condiciones de esterilización obtenidas en cada ciclo, y archivo de los mismos junto con los demás documentos del lote en el archivo histórico;

e) el tiempo de exposición del proceso de esterilización se comienza a contar solamente cuando la temperatura de esterilización se alcanza tanto en la cámara como en el interior de la solución;

f) si los registradores de temperatura mostraran diferencias superiores a 0,5°C con relación a los termómetros, se vuelve necesaria la verificación de los mismos luego de la finalización del ciclo de esterilización donde fue detectada la diferencia;

g) todos los procedimientos, alteraciones, calibraciones, ensayos o reposiciones verificados en los ítems a) y b) deben ser documentados;

h) control microbiológico en cada ciclo de esterilización utilizando indicadores microbiológicos.

A-3.8 **Control de reprocesamiento**

Procedimientos escritos deben ser establecidos y seguidos, para el reprocesamiento de partidas de SPGV que se presenten en desacuerdo con los patrones o especificaciones. Deben ser tomadas medidas para asegurar que las partidas reprocesadas se presenten de acuerdo con las especificaciones establecidas. El reprocesamiento no debe ser ejecutado sin la revisión y autorización de CC.

A-3.9 **Control de rotulado y empaque**

A-3.9.1 Deben existir procedimientos escritos, a ser seguidos, describiendo en forma detallada, la recepción, identificación, almacenamiento, manipulación, muestreo y ensayo de materiales de rotulado y acondicionamiento. Los materiales de rotulado y acondicionamiento deben tener muestras representativas a ser analizadas por CC antes de su uso; sólo pueden ser liberados los materiales de acondicionamiento y rotulado que cumplan con las especificaciones aprobadas

A-3.9.2 Los materiales empleados para empacar las SPGV, deben proteger y mantener el producto inalterado en las condiciones usuales de expedición y manipulación.

A-3.10 **Almacenamiento y distribución:**

A-3.10.1 Procedimientos escritos orientando el almacenamiento de las SPGV deben incluir directivas específicas, con relación al apilamiento de cajas o palets, de forma que el almacenamiento no dañe el producto.

A-3.10.2 ***Procedimiento de distribución***

Deben ser establecidos y seguidos procedimientos escritos sobre los cuidados que se deben tener en la manipulación de una SPGV durante su distribución.

A-3.11 **Documentación**

A-3.11.1 ***Principios y requisitos generales***

A-3.11.1.1 El sistema de documentación debe incluir cada lote de producto, incluyendo la utilización y provisión de cada materia prima, materiales de acondicionamiento, productos semielaborados y productos terminados, para asegurar que el personal de producción y CC hayan recibido instrucciones detalladas y adecuadas, relativas a los procedimientos, y por ende permitir la investigación y seguimiento de los productos fabricados.

A-3.11.1.2 Para facilitar y efectivizar su uso, los documentos deben ser diseñados y preparados con cuidado, destacando los siguientes puntos:

a) el título debe ser objetivo y el documento debe exponer su contenido con claridad para evitar interpretaciones ambiguas;

b) el flujo de circulación de los documentos debe ser definido;

c) el tamaño, la forma, la calidad y la coloración del papel de los documentos deben ser considerados en relación con su facilidad de manipulación y reproducción;

d) Los documentos reproducidos deben ser claros;

e) Los documentos deben ser preparados, fechados y firmados por un técnico y ratificados, fechados y firmados por otro legalmente responsable;

f) los documentos deben ser periodicamente revisados, las alteraciones deben ser hechas de tal manera que el original no sea destruido y que las correcciones sean firmadas y fechadas;

g) el período de conservación de los documentos debe ser:

- en el caso del archivo maestro: permanente, al estar constituido por documentos originales, acrecentados por revisiones efectuadas;

- en el caso del archivo histórico: deben ser mantenidos hasta 6 meses luego del vencimiento del plazo de validez del lote del producto;

A-3.11.2 ***Archivo maestro***

El archivo maestro debe existir para cada producto a ser manufacturado. A fin de asegurar uniformidad de los lotes, de los procesos de producción y de los registros de control. El archivo maestro debe constar de:

A-3.11.2.1 *Todos los documentos iniciales que generaron el producto;*

A-3.11.2.2 *Información técnica*

a) nombre del producto, composición y descripción de la forma farmacéutica;

b) nombre, y cantidad de cada materia prima y material de acondicionamiento.

A-3.11.2.3 *Especificaciones de materias primas y de materiales de acondicionamiento, declarando:*
a) nombre, descripción;
b) instrucciones de muestreo;
c) ensayos de identificación y pureza, características químicas, físicas y biológicas;
d) métodos de ensayo utilizados;
e) catastro de proveedores;
f) precauciones a ser observadas;
g) condiciones de almacenamiento;
h) procedimientos para el ensayo del material almacenado;

A-3.11.2.4 *Procedimiento de fabricación conteniendo:*
a) local de fabricación;
b) equipamiento a ser utilizado;
c) métodos a ser utilizados para la preparación de los equipos (limpieza, calibración, esterilización y otros);
d) etapas detalladas de fabricación:
- controles de materias primas usadas;
- pretratamiento de materias primas cuando sea necesario;
- secuencia del agregado de las materias primas;
- definición del sistema de filtración;
- tiempo de mezclado y esterilización;
- temperaturas en las diversas etapas;
- cuidados especiales;
e) descripción de los recipientes para el acondicionamiento del producto, cierres y materiales de empaque, incluyendo un ejemplar o copia de cada rótulo y todos los otros rotulados, firmados y fechados por las personas responsables y/o designadas para tal fin;
f) rendimiento teórico y desvios permitidos, para establecer la necesidad o no de investigación;
g) métodos de control en procesos con instrucciones de muestreo y límites de aceptación;
h) criterios de aprobación para liberación del lote;

A-3.11.2.5 *Especificaciones y métodos de ensayo para liberación de producto terminado.*

A-3.11.2.6 *Informe de las alteraciones que involucraron al producto desde la primer producción.*

A-3.11.2.7 Otros documentos de operaciones que puedan intervenir en la calidad del producto deben seguir procedimientos escritos y constar como documentos en el archivo maestro:
a) "lay-out" de las instalaciones y equipamientos;
b) procedimientos de limpieza y mantenimiento de las instalaciones;
c) procedimientos de limpieza y mantenimiento de los equipos;
d) instrucciones para el uso de los equipos;
e) procedimientos de calibración y aforado de los equipos;
f) programas de entrenamiento del personal técnico;
g) procedimientos de devolución de materiales;
h) procedimientos para el rechazo de materiales;
i) procedimientos para el almacenamiento y distribución;
j) procedimientos para reclamos;
k) otros.

A-3.11.3 ***Archivo histórico***

El archivo histórico debe existir para cada lote fabricado, en una forma ordenada, para mantener la uniformidad en las informaciones, debiendo contener los siguientes documentos:

A-3.11.3.1 *Con relación a la producción:*
a) nombre del producto, número de lote;
b) número de lote de cada materia prima y material de acondicionamiento utilizados en la confección del referido lote;
c) equipos utilizados y documentos relativos a la preparación de los mismos, con fechas y firmas;
d) etapas detalladas de fabricación;
e) fecha, hora y firma de los responsables en las etapas críticas;
f) registro de los parámetros del proceso de esterilización y otros documentos relacionados con el lote;
g) resultado de todos los controles de proceso;
h) registro detallado de cualquier no conformidad y firma del responsable;
i) rótulo utilizado con el número de lote respectivo.

A-3.11.3.2 *Con relación a Control de Calidad*

a) materias primas y material de acondicionamiento:
- registro completo conteniendo: número de lote, fecha de los análisis, nombre de los materiales y sus respectivos proveedores;
- informe de los resultados de los análisis realizados, comparados con las especificaciones establecidas.
b) lote:
- registro completo describiendo los ensayos de productos semi-elaborados y productos terminados con todos los datos obtenidos en cada ensayo, incluyendo todos los gráficos, registros instrumentales , cuando los hubiera:
- informe de los resultados de los ensayos comparando con las especificaciones establecidas;
c) control ambiental:
- protocolo conforme al ítem A-3.2.4 de esta recomendación.
d) control del agua:
- protocolo conforme al ítem A-3.4.3 de esta recomendación.

A-3.11.3.3 *Registros de recepción de materias primas y de materiales de acondicionamiento:*
a) nombre del material;
b) fecha de recepción;
c) nombre del proveedor;
d) lote del proveedor o número de referencia;
e) cantidad total o número de bultos recibidos;
f) número de lote adoptado por la empresa para la identificación.

A-3.11.3.4 *Registro de calibraciones y aforados de los equipos*
Conforme ítem A-3.3.6 de esta recomendación.

A-3.11.3.5 *Registro de validación del proceso de esterilización*

Conforme ítem A-3.7.2 de esta recomendación.

A-3.12 **Reclamos**

A-3.12.1 ***Procedimiento de admisión de los reclamos***

Deben ser establecidos y seguidos los procedimientos de admisión de reclamos por escrito con relación a los productos. Tales procedimientos deben incluir definiciones para la revisión por CC en cuanto a las especificaciones de tales productos y a la necesidad de una investigación.

A-3.12.2 ***Registro de reclamos***

Un registro escrito de cada reclamo debe ser mantenido en un archivo propio en CC durante el plazo de validez del producto, tal registro debe contener el nombre del producto, número de lote, nombre del reclamante, naturaleza y respuesta del reclamo.

Cuando fuera llevada a cabo una investigación, los registros escritos deben incluir las conclusiones de la investigación y los recaudos tomados. En el caso de no ser necesaria la investigación, el registro escrito debe incluir la razón por la cual la investigación fue considerada innecesaria y el nombre del responsable de tal determinación.

A-3.13 **Auditoría interna**

Auditorías periódicas al programa de garantía de calidad deben ser implementadas con el objeto de verificar su observancia. Las auditorías deben ser realizadas de acuerdo con procedimientos escritos, y por individuos entrenados, que no tengan relación directa con el área a ser auditada. Los resultados y conclusiones de las auditarías internas deben ser documentados por medio de informes escritos, que deben ser revisados por la gerencia responsable de las áreas auditadas. Las acciones correctivas o preventivas que se consideraran necesarias deben ser acompañadas, si es necesario, por nuevas auditorías.

A - 4 INSPECCIONES

A-4.1 **Inspecciones oficiales**

El laboratorio farmacéutico productor, estará sometido a inspecciones oficiales de acuerdo con la guía para inspecciones (A-5) cuyas conclusiones deberán ser debidamente documentadas y archivadas.

A-4.2 **Inspecciones internas**

Inspecciones para verificar la observancia de los procedimientos de las buenas prácticas de fabricación de las SPGV deberán ser realizadas periódicamente por la empresa, y sus conclusiones debidamente documentadas y archivadas.

A - 5 GUIA PARA INSPECCIONES

CALIFICACION DE LA GUÍA DE INSPECCIONES

I. CALIFICACION Y EVALUACION

El criterio establecido para la calificación está basado en el riesgo potencial inherente a cada ítem en relación a la calidad y seguridad del producto y a la seguridad del trabajador en su interacción con los productos y procesos durante la fabricación.

IMPRESCINDIBLE *(I)*

Se considera ítem **Imprescindible** aquel que atiende las recomendaciones de buenas practicas de fabricación y control (BPFC), que puede influir en grado crítico en la calidad o seguridad de los productos y en la seguridad de los trabajadores en su interacción con los productos y procesos durante la fabricación.

Se define por **Sí** o **No**.

NECESARIO (N)

Se considera ítem **Necesario** aquel que atiende las recomendaciones de las BPFC, que puede influir en grado menos crítico en la calidad o seguridad de los productos y en la seguridad de los trabajadores en su interacción con los productos y procesos durante la fabricación.

Se define por **Sí** o **No**.

El ítem **Necesario**, no cumplido en la primera inspección será automáticamente tratado como **Imprescindible** en las inspecciones siguientes

RECOMENDABLE (R)

Se considera ítem **Recomendable** aquel que atiende las recomendaciones de BPFC que puede influir en grado no crítico en la calidad o seguridad de los productos y en la seguridad de los trabajadores en su interacción con los productos y procesos durante la fabricación.

Se define por **Sí** o **No.**

El ítem **Recomendable** no cumplido en la primera inspección será automáticamente tratado como **Necesario** en las inspecciones siguientes. No obstante nunca será tratado como **Imprescindible**

INFORMATIVO (INF)

Se considera ítem **Informativo** aquel que presenta una información descriptiva, que no afecta la calidad o seguridad de los productos y la seguridad de los trabajadores en su interacción con los productos y procesos durante la fabricación.

Podrá ser respondido opcionalmente por **Sí** o **No** o bajo forma de concepto descriptivo.

A-5.1 **Administración e información general**

	Calificación
A-5.1.1 ¿La empresa está legalmente constituida? ¿Cuál es la razón social de la empresa?	I
A-5.1.2 ¿Con quién fue hecho el contacto inicial?	Inf
A-5.1.3 ¿El farmacéutico responsable está presente?	I
A-5.1.4 ¿Existe prueba de su inscripción en el Organismo Sanitario Nacional competente?	I
A-5.1.5 ¿Existe autorización del funcionamiento del establecimiento por el Organismo Sanitario competente?	I
A-5.1.6 ¿La empresa posee autorización por Organismos competentes para funcionamiento referente a la localización, protección ambiental y seguridad de instalaciones?	I
A-5.1.7 ¿Fueron exhibidos los planos de los edificios?	N

	Calificación
A-5.1.8 ¿Cuál es la superficie de terreno ocupado por la empresa?	Inf
A-5.1.9 ¿Cuál es la superficie total ocupada por la empresa?	Inf
A-5.1.10 ¿De cuántos edificios está compuesta la planta?	Inf
A-5.1.11 ¿Cuál es la superficie ocupada por cada edificio?	Inf
A-5.1.12 ¿Cuál es el número de empleados que pertenecen a la empresa?	Inf
A-5.1.13 ¿Cuál es el número de empleados que están directamente ligados a operaciones de producción?	Inf
A-5.1.14 ¿Fueron verificadas las libretas sanitarias de los empleados?	R
A-5.1.15 ¿Fue exhibida la lista de los productos de propiedad de la firma que están en fabricación y de los que no están?	I/R
A-5.1.16 ¿Todos esos productos están debidamente registrados en el Organismo Sanitario Nacional competente?	I
A-5.1.17 ¿Cuál es la capacidad de producción del establecimiento por forma farmacéutica y envase?	Inf
A-5.1.18 ¿Cuál es la capacidad de producción propia para cada producto fabricado en la empresa?	Inf
A-5.1.19 ¿Cuál es la capacidad contratada a terceros para cada producto?	Inf
OBSERVACION: Como parte de la inspección, deben ser incluidas las empresas con las cuales se mantienen contratos de producción, los productos involucrados y los volúmenes respectivos.	
A-5.1.20 ¿Importa materia prima o producto terminado?	Inf
A-5.1.21 ¿Exporta materia prima o producto terminado?	Inf

A-5.2 **Depósitos:**

Observación:. Debe llenarse una guía general y una por cada depósito existente.

A-5.2.1 ***Condiciones externas.***	
A-5.2.1.1 ¿El aspecto externo del edificio presenta buen estado de conservación? ¿Esta exento de rajaduras, pintura descascarada, filtraciones, etc.?	R
A-5.2.1.2 ¿Dentro de las dependencias de la empresa los alrededores del edificio están limpios?	R
A-5.2.1.3 ¿Existen protectores contra la entrada de roedores, insectos y aves?	R
A-5.2.1.4 ¿Existen fuentes de polución (industrias u otras) próximas al predio?	Inf
A-5.2.1.5 Si el depósito es un galpón, ¿las condiciones de techado son buenas?	R
A-5.2.1.6 ¿Las vías de acceso al depósito son adecuadas?	R
A-5.2.2 ***Condiciones Internas.***	
A-5.2.2.1 ¿El piso es adecuado?	R
A-5.2.2.2 ¿El estado de conservación del piso es adecuado sin agujeros o rajaduras?	R
A-5.2.2.3 ¿Es fácil de limpiar?	R
A-5.2.2.4 ¿Las paredes están bien conservadas y en buenas condiciones de higiene, sin rajaduras o pintura descascarada?	R
A-5.2.2.5 ¿El techo está en buenas condiciones sin rajaduras, goteras o pintura descascarada?	R
A-5.2.2.6 ¿Existen cañerías sobre los materiales almacenados, en caso positivo estan en buen estado, no presentan filtraciones?	R
A-5.2.3 ***Aspectos generales***	
A-5.2.3.1 ¿La iluminación es suficiente?	R
A-5.2.3.2 ¿La ventilación es adecuada?	R
A-5.2.3.3 ¿Las instalaciones eléctricas están en buenas condiciones?	R
A-5.2.3.4 La temperatura se corresponde con las condiciones de almacenamiento de las materias primas y de los productos terminados Medir y registrar la temperatura en el momento de la inspección.	N
A-5.2.3.5 Si se necesita humedad y temperatura controladas, ¿existen aparatos indicadores y registro de esos datos?	R
A-5.2.3.6 ¿No se encontraron indicios de la presencia de roedores, insectos o aves en el local?	N
A-5.2.3.7 ¿Existen sistemas de combate de roedores, insectos y aves?	R

	Calificación
A-5.2.3.8 ¿Se utiliza?	R
A-5.2.3.9 ¿Quién es el responsable? Nombre:	Inf
A-5.2.3.10 ¿Existen sanitarios en cantidad suficiente?	Inf
A-5.2.3.11 ¿Están limpios?	R
A-5.2.3.12 ¿Existe un local separado para refrigerio? ¿Está limpio?	Inf/R
A-5.2.3.13 ¿Existen vestuarios en número suficiente?	Inf
A-5.2.3.14 ¿En el mismo predio?	Inf
A-5.2.3.15 ¿Están limpios y en orden?	R
A-5.2.3.16 ¿El personal está adecuadamente vestido? ¿Los uniformes están en buenas condiciones?	N R
A-5.2.3.17 Si hubiera necesidad de cámaras frigoríficas, ¿existen?	I
A-5.2.3.18 ¿La temperatura de la cámara está controlada y registrada?	N
A-5.2.3.19 ¿Las balanzas son certificadas regularmente y calibradas periódicamente?	N
A-5.2.3.20 ¿Existen registros de esas calibraciones?	R
A-5.2.3.21 ¿La disposición del almacenamiento es buena y racional, a fin de preservar la integridad e identidad de los productos?	R
A-5.2.3.22 ¿Existen áreas fisicamente separadas o sistemas que garanticen una adecuada separación de materias primas, material de empaque, producto terminadoy producto semi-terminado, si fuera el caso?	R
A-5.2.3.23 ¿Existe un área o sistema que delimite o restrinja el uso de los materiales en cuarentena?	N
A-5.2.3.24 ¿ ¿Existe un área o sistema que delimite o restrinja el uso de los materiales rechazado?	N
A-5.2.3.25 ¿Existe un área especial, aislada, para el almacenamiento de rótulos?	N
A-5.2.3.26 ¿Existe un área o sistema para la recepción y el almacenamiento de los productos devueltos o recogidos del mercado?	R
A-5.2.3.27 ¿Existe un local para el almacenamiento de productos inflamables y explosivos?	I
A-5.2.3.28 ¿Está situado en un área externa?	Inf
A-5.2.3.29 ¿Ofrece condiciones de seguridad?	N
A-5.2.3.30 ¿Existen areas separadas, y seguras, para sustancias corrosivas y cáusticas?	R
A-5.2.3.31 ¿Existen recipientes para recolectar la basura?	R
A-5.2.3.32 ¿Están tapados?	R
A-5.2.3.33 ¿Son vaciados frecuentemente?	R
A-5.2.3.34 ¿Existe equipamiento de seguridad para el combate de incendios?	N
A-5.2.3.35 ¿Los accesos a extinguidores y mangueras están libres?	R
A-5.3 **Instalaciones de agua**	
¿La empresa utiliza agua potable? ¿La empresa utiliza agua purificada? ¿La empresa utiliza agua para inyectables?	Inf Inf Inf
A-5.3.1 ***Agua potable***	
A-5.3.1.1 ¿Cuál es el origen del agua usada por la firma? Red pública Pozos surgentes Pozos Semisurgentes Otros, ¿Cuáles?	Inf
A-5.3.1.2 ¿Sufre algún tratamiento antes de ser almacenada? ¿Cuál?	Inf
A-5.3.1.3 ¿Se realiza la limpieza de los tanques de agua? ¿Con qué frecuencia? ¿Existen registros?	N Inf R
A-5.3.1.4 ¿Existen procedimientos escritos para la limpieza de los tanques de agua? ¿Son utilizados?	R
A-5.3.1.5 ¿Se hacen ensayos fisico-químicos? ¿Cuáles? ¿Con qué frecuencia? ¿Existen registros?	N Inf Inf R

	Calificación
A-5.3.1.6 ¿Se hacen ensayos bacteriológicos? ¿Con qué frecuencia? ¿Existen registros?	N Inf R
A-5.3.1.7 ¿Las muestras son recogidas en diversos puntos de la fábrica, inclusive los bebederos, para efectuar un recuento bacteriano?	R
A-5.3.1.8 ¿Las cañerías utilizadas para el transporte de agua potable se encuentran externamente en buen estado de conservación y limpieza? ¿De que material son las cañerías?	R Inf
A-5.3.1.9 ¿La provisión de agua potable se hace con presión positiva continua en un sistema libre de defectos?	R
A-5.3.2 ***Agua purificada***	
El agua potable es utilizada como fuente de alimentación de agua purificada? ¿Cuál es el sistema utilizado?	Inf
A-5.3.2.1 ¿La industria posee equipamiento desionizador para la producción de agua purificada? ¿Cuál es la capacidad en litros / hora?	Inf
A-5.3.2.2 ¿El agua que abastece el desionizador es tratada? ¿Cómo? ¿Cuál es la procedencia de este agua?	Inf
A-5.3.2.3 ¿Existe personal capacitado para operar el sistema? ¿El responsable de la operación está presente?	R/Inf
A-5.3.2.4 ¿Existe manual de operaciones para el sistema? ¿Es utilizado?	R
A-5.3.2.5 ¿Las resinas son regeneradas con frecuencia? ¿Cuál? ¿Existen registros?	Inf R
A-5.3.2.6 Si el agua que abastece el desionizador es clorada, ¿existe un sistema para eliminar el cloro antes del deionizador? ¿Cuál?	Inf
A-5.3.2.7 ¿Existe depósito para agua deionizada? ¿Cuál es la capacidad? ¿Cuál es el material utilizado? ¿Existe algún tratamiento para evitar la contaminación bacteriológica? ¿Cuál es el consumo medio?	Inf
A-5.3.2.8 ¿Se hacen ensayos físico-químicos? ¿Cuáles? ¿Con qué frecuencia? ¿Existen registros?	N Inf Inf R
A-5.3.2.9 ¿Se hacen ensayos bacteriológicos? ¿Con qué frecuencia? ¿Existen registros?	N Inf R
A-5.3.2.10 ¿La circulación del agua deionizada es hecha por cañerías? ¿Cuál es el material de las mismas?	Inf
A-5.3.2.11 ¿El agua producida es utilizada como fuente de alimentación para sistemas de producción de agua para inyectables?	Inf
A-5.3.2.12 ¿Se llevan a cabo sanitizaciones del sistema? ¿Cómo? ¿Con qué frecuencia? ¿Existen registros?	R Inf Inf R
A-5.3.2.13 ¿Existen procedimientos escritos para la sanitización del sistema? ¿Son utilizados?	R R
A-5.3.2.14 ¿Se realiza mantenimiento preventivo de los equipamientos del sistema? ¿Con qué frecuencia? ¿Existen registros?	Inf Inf R
A-5.3.2.15 ¿Existe algún tipo de filtro en el sistema? ¿Cuál?	Inf
A-5.3.2.16 ¿Se realiza la sanitización de los medios filtrantes? ¿Cuál es la frecuencia? ¿Existen registros?	R Inf R
A-5.3.2.17 ¿Existen procedimientos escritos para la sanitización de los medios filtrantes? ¿Son utilizados?	R
A-5.3.2.18 ¿Existen registros del cambio del medio filtrante?	R
A-5.3.2.19 ¿El sistema de purificación está validado? ¿Existen registros?	R
A-5.3.3 ***Osmosis Reversa***	
A-5.3.3.1 ¿La industria posee equipamiento de agua por ósmosis reversa para la producción de agua purificada? ¿Cuál es la capacidad en litros / hora?	Inf
A-5.3.3.2 ¿El agua que abastece el sistema es tratada? ¿Cómo? ¿Cuál es la procedencia de este agua?	Inf
A-5.3.3.3 ¿Existe personal capacitado para operar el sistema? ¿El responsable de la operación está presente?	R/Inf
A-5.3.3.4 ¿Existe manual de operaciones para el sistema? ¿Es utilizado?	R

	Calificación
A-5.3.3.5 ¿Existe depósito para este agua?	
¿Cuál es el consumo medio?	
¿Cuál es el material utilizado?	
¿Cuál es la capacidad del depósito?	
¿Existe algún tratamiento para evitar la contaminación bacteriana?	Inf
A-5.3.3.6 ¿Se hacen ensayos físico-químicos?	N
¿Cuáles?	Inf
¿Con qué frecuencia?	Inf
¿Existen registros?	R
A-5.3.3.7 ¿Se hacen ensayos bacteriológicos?	N
¿Con qué frecuencia?	Inf
¿Existen registros?	R
A-5.3.3.8 ¿La circulación del agua deionizada es hecha por cañerías?	.
¿Cuál es el material de las mismas?	Inf
A-5.3.3.9 ¿El agua producida es utilizada como fuente de alimentación para sistemas de producción de agua para inyectables?	Inf
A-5.3.3.10 ¿Se llevan a cabo sanitizaciones del sistema?	R
¿Cómo?	Inf
¿Con qué frecuencia?	Inf
¿Existen registros?	R
A-5.3.3.11 ¿Existen procedimientos escritos para la sanitización del sistema?	
¿Son utilizados?	R
A-5.3.3.12 ¿Se realiza mantenimiento preventivo de los equipamientos del sistema?	Inf
¿Con qué frecuencia?	Inf
¿Existen registros?	R
A-5.3.3.13 ¿Existe algún tipo de filtro en el sistema?	
¿Cuál?	Inf
A-5.3.3.14 ¿Se realiza la sanitización de los medios filtrantes?	R
¿Cuál es la frecuencia?	Inf
¿Existen registros?	R
A-5.3.3.15 ¿Existen procedimientos escritos para la sanitización de los medios filtrantes? ¿Son utilizados?	R
A-5.3.3.16 ¿Existen registros del cambio del medio filtrante?	R
A-5.3.3.17 ¿El sistema de purificación está validado?	
¿Existen registros?	R

A-5.3.4 ***Agua para inyectables***

A-5.3.4.1 ¿La industria posee un sistema para la producción de agua para inyectables según las metodologías establecidas por las ediciones vigentes de la Farmacopea Europea o de la Farmacopea de Estados Unidos de Norteamérica?	I
¿Cuál es el sistema?	Inf
¿Cuál es la capacidad en litros/hora?	Inf
A-5.3.4.2 ¿El agua que abastece el sistema es purificada?	Inf
¿Cuál es el sistema de purificación?	Inf
A-5.3.4.3 ¿Existe personal capacitado para operar el sistema?	R
¿El responsable de la operación está presente?	Inf
A-5.3.4.4 ¿Existe manual de operaciones para el sistema?	R
¿Es utilizado?	R
A-5.3.4.5 ¿Existe depósito de agua para inyectables?	Inf
¿Cuál es la capacidad del depósito?	Inf
¿Cuál es el material utilizado?	Inf
¿Cuál es el consumo medio?	Inf
A-5.3.4.6 ¿El agua producida es utilizada inmediatamente?	Inf
Si no ¿Por cuanto tiempo ella está almacenada?	Inf
¿A qué temperatura?	Inf
¿Existe recirculacion de esa agua?	R
A-5.3.4.7 ¿Existe algún procedimiento para evitar la contaminación?	N
¿Cuál?	Inf
A-5.3.4.8 ¿Se hacen controles físico-químicos?	N
¿Cuáles?	Inf
¿Con qué frecuencia?	Inf
¿Existen registros?	N
A-5.3.4.9 ¿Se hacen controles bacteriológicos?	N
¿Con qué frecuencia?	Inf
¿Existen registros?	N
A-5.3.4.10 ¿Se hacen ensayos de piretógenos o de endotoxinas?	N
¿Con qué frecuencia?	Inf
¿Existen registros?	N
A-5.3.4.11 ¿El transporte o circulación de esa agua se hace por cañería?	Inf
¿De qué material es la cañería?	Inf
A-5.3.4.12 ¿Existe un monitoreo continuo de la calidad del agua para inyectables?	Inf
A-5.3.4.13 ¿Existe un sistema que impida la utilización del agua si la misma se encontrara fuera de la especificación?	N
A-5.3.4.14 ¿Control de Calidad verifica si el sistema funciona adecuadamente?	N
¿Existen registros?	N
A-5.3.4.15 ¿Se hace sanitización del sistema?	N
¿Cómo?	Inf
¿Cuál es la frecuencia?	Inf
¿Existen registros?	N
A-5.3.4.16 ¿Existen procedimientos escritos para la sanitización del sistema?	R
¿Son utilizados?	R
A-5.3.4.17 ¿Se hace mantenimiento preventivo en los equipamientos del sistema?	R
¿Cuál es la frecuencia?	Inf
¿Existen registros?	R
A-5.3.4.18 ¿El sistema de producción de agua para inyectables está validado de forma de garantizar el cumplimiento de las especificaciones establecidas por las ediciones vigentes de la Farmacopea Europea o de la Farmacopea de Estados Unidos de Norteamérica?	N
¿Existen registros?	N

A-5.4 **Recepción y almacenamiento**

A-5.4.1 ***Materias primas y recipientes***

A-5.4.1.1 ¿Las materias primas y los recipientes son examinados visualmente cuando llegan al depósito para verificar si sufrieron daños durante el transporte?	R
A-5.4.1.2 ¿Existen documentos apropiados para registrar su recepción?	R
A-5.4.1.3 ¿Son debidamente completados?	R
A-5.4.1.4 ¿Cada lote de materia prima y recipientes recibe un número de registro en el momento de su recepción?	N
A-5.4.1.5 ¿Ese número acompaña a la materia prima y a los recipientes durante toda su utilización?	N
A-5.4.1.6 ¿Las materias primas y recipientes son conservados en cuarentena hasta su liberación por el CC?	N
A-5.4.1.7 ¿Existen etiquetas apropiadas para la identificación de la materia prima y los recipientes en cuarentena?	N
A-5.4.1.8 ¿Las etiquetas de identificación, cuarentena, aprobación, etc. están fijadas al cuerpo del contenedor y no sobre su tapa?	N
A-5.4.1.9 ¿Las materias primas y recipientes son todos, sin excepción, muestreados por CC, de acuerdo con sistemas adecuados y confiables?	N
A-5.4.1.10 ¿Las materias primas y recipientes aprobados y etiquetados como tal son inmediatamente transferidos a las áreas normales de almacenamiento en el caso de no existir un sistema adecuado de separación?	N
A-5.4.1.11 ¿Las materias primas y recipientes rechazados son debidamente identificados y separados?	N
A-5.4.1.12 ¿La disposición del almacenamiento es adecuada y racional, a fin de preservar la integridad e identidad de las materias primas y recipientes?	N
A-5.4.1.13 ¿Existen fichas de stock para cada material almacenado?	N
A-5.4.1.14 ¿Existe otro sistema adecuado de control del stock?	
¿Cuál?	Inf
A-5.4.1.15 ¿Es funcional?	R
A-5.4.1.16 ¿Los contenedores (latas, tambores, cajas, etc.) están adecuadamente cerrados?	R
A-5.4.1.17 ¿El uso de las materias primas y recipientes respeta el orden de entrada, utilizandose el más antiguo en primer lugar?	R
A-5.4.1.18 ¿Existen recipientes para residuos?	Inf
¿Están identificados?	R
¿Están bien cerrados?	R
¿Se vacían con frecuencia?	R

A-5.4.2 ***Material de empaque***

A-5.4.2.1 ¿El material de empaque es examinado visualmente cuando llega, para verificar si sufrió daños durante su transporte?	R
A-5.4.2.2 ¿Existen documentos apropiados para su recepción?	R
A-5.4.2.3 ¿Están debidamente completados?	R
A-5.4.2.4 ¿El material de empaque es conservado en cuarentena hasta su liberación por CC?	N
A-5.4.2.5 ¿Existen etiquetas apropiadasde identificación del material de empaque en cuarentena?	N
A-5.4.2.6 ¿Los materiales de empaque son todos, sin excepción, muestreados por CC de acuerdo con sistemas apropiados y confiables?	N
A-5.4.2.7 ¿Si el material de empaque ha sido aprobado, recibe etiqueta de identificación y es llevado inmediatamente	

	Calificación
para las áreas normales de almacenamiento, en caso de no existir un sistema adecuado de separación?	N
A-5.4.2.8 ¿Los materiales de empaque rechazados son claramente identificados y separados?	N
A-5.4.2.9 ¿La disposición del almacenamiento es buena y racional, a fin de preservar la integridad e identidad de los materiales?	R
A-5.4.2.10 ¿Existen fichas de stock para cada material almacenado?	Inf
A-5.4.2.11 ¿Existe otro sistema adecuado de control de stock?	Inf
A-5.4.2.12 ¿Es funcional?	R
A-5.4.2.13 ¿Existe un área destinada al almacenamiento de rótulos?	N
A-5.4.2.14 ¿Es permitida la entrada al área solamente a las personas autorizadas?	N
A-5.4.2.15 ¿El uso del material se hace por orden de llegada, o sea, el más antiguo en primer lugar?	R
A-5.4.2.16 ¿Los contenedores están bien cerrados?	R
A-5.4.2.17 ¿Existen recipientes para residuos? ¿Están identificados? ¿Estan bien cerrados? ¿Se vacían con frecuencia?	Inf R R R
A-5.4.3 ***Producto terminado***	
A-5.4.3.1 ¿Están almacenados en área física propia, separados de otros materiales?	N
A-5.4.3.2 ¿Existen áreas o sistemas que garantizen la cuarentena de los productos hasta su aprobación por CC?	N
A-5.4.3.3 ¿Los productos están identificados adecuadamente como "en cuarentena" en el caso de no existir un area o sistema que garantice la condición de los mismos?	N
A-5.4.3.4 ¿Existe un sistema eficaz que evite la expedición de productos en cuarentena?	N
A-5.4.3.5 ¿El local está limpio?	R
A-5.4.3.6 ¿Está bien ventilado?	R
A-5.4.3.7 ¿Está bien iluminado?	R
A-5.4.3.8 ¿Si existe necesidad de mantener valores prefijados de humedad y temperatura, los mismos son controlados? Verificar los registros durante la inspección	R
A-5.4.3.9 ¿Se mantienen registros de productos recibidos?	R
A-5.4.3.10 ¿Se mantienen registros de productos expedidos?	R
A-5.4.3.11 ¿La salida de los productos del área obedece a un orden cronológico de entrada?	R
A-5.4.3.12 ¿Los productos están lo suficientemente separados entre si, a fin de evitar posibles mezclas entre lotes o productos?	R
A-5.4.3.13 ¿Los productos son apilados con seguridad?	R
A-5.4.3.14 ¿Los productos están almacenados sin contacto directo con el suelo?	R
A-5.4.3.15 ¿Hay espacio adecuado entre los productos y las paredes para facilitar la inspección?	R
A-5.4.3.16 ¿Las áreas están protegidas contra la entrada de roedores, insectos y aves?	R
A-5.4.3.17 ¿Hay un programa de control de roedores, insectos y aves?	R
A-5.4.3.18 ¿Existe un local para el almacenamiento de productos que necesiten bajas temperaturas si fuera el caso?	I
A-5.4.3.19 ¿Las superficies del piso, paredes y techo son de fácil limpieza?	R
A-5.4.3.20 ¿Todos los productos almacenados tienen claramente identificado el número de lote en sus cajas y recipientes?	N
A-5.4.3.21 ¿Todos los productos almacenados tienen claramente identificada la fecha de vencimiento en sus cajas y recipientes?	N
A-5.4.3.22 ¿Todos los productos almacenados están dentro de su plazo de validez?	N
A-5.4.3.23 ¿Los productos vencidos son inmediatamente retirados del stock?	N
A-5.4.3.24 ¿Existe un control de distribución a nivel primario de los productos expedidos, de modo de permitir la identificación de su destino, y de ser necesario, su recuperación?	R
A-5.4.4 ***Devoluciones y/o retiro del mercado***	

	Calificación
A-5.4.4.1 ¿Existe un protocolo adecuado que acompaña al producto devuelto?	R
A-5.4.4.2 ¿Existe un área o sistema para la recepción y almacenamiento de los productos devueltos o retirados del mercado?	R
A-5.4.4.3 ¿Esos productos son identificados como tales?	R
A-5.4.4.4 ¿Se toman cuidados especiales por parte de las personas responsables con relación a esas devoluciones?	R
A-5.4.4.5 ¿Se avisa inmediatamente a CC luego de recibir un producto devuelto o retirado?	N
A-5.4.4.6 ¿Se toman recaudos inmediatos en cuanto a la destrucción o recuperaración del lote en cuestión, conforme sea la decisión de CC?	N
A-5.4.4.7 ¿Se avisa a las personas responsables de los problemas ocurridos, para tomar los debidos recaudos, y no se repita en otros lotes del mismo producto?	N
A-5.4.4.8 ¿Los resultados de las inspecciones y análisis son registrados?	R
A-5.4.4.9 ¿Todas las decisiones tomadas son debidamente registradas?	R
A-5.4.4.10 ¿La empresa establece y mantiene procedimientos de retiro del producto del mercado?	R
A-5.4.4.11 ¿Existe una persona responsable designada para la coordinación y ejecución del procedimiento de retiro?	R
A-5.4.4.12 ¿Se mantienen registros de los retiros de productos del mercado, asi como de sus causas?	R
A-5.4.4.13 En caso de retiro de productos por desvíos de calidad, ¿las autoridades competentes del país y de los demás países son informadas inmediatamente?	I
A-5.4.4.14 ¿Los registros de distribución de los productos a nivel primario quedan disponibles para una pronta acción de retiro del mercado?	R
A-5.4.4.15 ¿Esos registros contienen informaciones que permitan el rastreo y determinación de cuales son los destinatarios resultantes de la distribución primaria?	R
A-5.4.4.16 ¿Existen informes concluyentes sobre todo proceso para cada producto retirado del mercado y su destino?	R
A-5.5 **Producción**	
A-5.5.1 ***Personal***	
A-5.5.1.1 ¿Quién es responsable de la producción?	Inf
A-5.5.1.2 ¿Cuál es su nivel profesional?	Inf
A-5.5.1.3 ¿El responsable posee calificación y competencia nacesaria para esa función?	R
A-5.5.1.4 ¿Existe un organigrama?	R
A-5.5.1.5 ¿El personal técnico especializado es suficiente?	Inf
A-5.5.1.6 ¿Existe un programa de instrucción para personal?	R
A-5.5.1.7 ¿Toda admisión de personal es precedida de examen médico?	N
A-5.5.1.8 ¿Ese examen es repetido periódicamente?	R
A-5.5.1.9 ¿El personal, cuyo estado de salud sea dudoso, es apartado inmediatamente de su lugar de trabajo, hasta que esté recuperado?	I
A-5.5.2 ***Condiciones generales de las áreas de producción*** (un formulario por edificio)	
A-5.5.2.1 ¿El edificio se encuentra externamente en buen estado?	R
A-5.5.2.2 ¿Los alrededores del edificio están limpios y sin basura?	Inf
A-5.5.2.3 ¿El techo, las paredes y las ventanas están en en buenas condiciones?	R
A-5.5.2.4 ¿Existen industrias que produzcan polución en los alrededores del edificio?	Inf
A-5.5.2.5 ¿Existe protección contra la entrada de roedores insectos y aves?	N
A-5.5.2.6 ¿Las áreas de producción están limpias?	N
A-5.5.2.7 ¿Existe un programa de limpieza por escrito?	R
A-5.5.2.8 ¿Está prohibido comer, beber y fumar en las áreas de producción?	I
A-5.5.2.9 ¿Existen vestuarios en cantidad suficiente?	Inf
A-5.5.2.10 ¿Existen sanitarios en cantidad suficiente?	Inf

	Calificación
A-5.5.2.11 ¿Los sanitarios y vestuarios están limpios y bien arreglados?	N
A-5.5.2.12 ¿Existe cantina y/o comedor?	Inf
A-5.5.2.13 ¿Existen normas de seguridad por escrito? ¿Son cumplidas?	Inf R
A-5.5.2.14 ¿Los extintores y el sistema de agua para incendios estan correctamente localizados?	R
A-5.5.2.15 ¿El personal está usando ropas y zapatos apropiados para el trabajo?	N
A-5.5.2.16 ¿En las áreas de producción entran solamente personas con ropas apropiadas?	N
A-5.5.2.17 ¿Los pisos son adecuados para cada área particular de trabajo?	R
A-5.5.2.18 ¿Existe protección contra la entrada de roedores insectos y aves?	R
A-5.5.2.19 ¿Existe un programa de combate contra roedores, insectos y aves?	R
A-5.5.2.20 ¿La circulación interna es adecuada?	R
A-5.5.2.21 ¿La iluminación de las áreas de circulación es suficiente?	R
A-5.5.2.22 ¿La ventilación de las áreas de circulación es suficiente?	R
A-5.5.2.23 ¿El sistema de sumidero es adecuado?	R
A-5.5.2.24 ¿Las rejillas poseen sifones?	N
A-5.5.2.25 ¿Son desinfectados frecuentemente?	N
A-5.5.2.26 ¿Las instalaciones eléctricas están en buenas condiciones?	R
A-5.5.2.27 ¿Las cañerías de agua, vapor, gas, aire comprimido, electricidad, etc., están debidamente identificadas?	R
A-5.5.2.28 ¿Las cañerías no presentan puntos muertos?	R
A-5.5.2.29 ¿Las paredes y techos están revestidos de material facilmente lavable?	R
A-5.5.2.30 ¿Las paredes, techos y pisos no tienen rajaduras, ni presentan la pintura descascarada?	R
A-5.5.2.31 ¿Los recipientes para la recolección de basura, existentes en diversos sectores, están bien tapados?	R
A-5.5.2.32 ¿Son vaciados frecuentemente?	R
A-5.5.2.33 ¿Cuál es el área, en metros cuadrados, ocupados para la producción farmacéutica, excluido el depósito?	Inf
A-5.5.2.34 ¿Cuál es el número de operarios del sector de producción?	Inf
A-5.5.2.35 ¿Cuál es la relación área-operario?	Inf
A-5.5.2.36 ¿Existe un sistema para controlar la entrada de personas no autorizadas en el área de producción?	R
A-5.5.3 ***Sector de pesada***	
A-5.5.3.1 ¿El área está físicamente separada de las demás dependencias por paredes, u otro tipo de separación?	N
A-5.5.3.2. ¿Los materiales usados para las pesadas (recipientes, cucharones, espátulas, pipetas, etc.) están limpios?	N
A-5.5.3.3 ¿Estos materiales son guardados en lugar limpio?	R
A-5.5.3.4 ¿Las balanzas son certificadas regularmente y calibradas periódicamente?	N
A-5.5.3.5 ¿Existen registros de esas calibraciones y certificaciones?	R
A-5.5.3.6 ¿Son usados equipos de protección (guantes, gorros, máscaras, etc.) cuando son necesarios durante las pesadas?	N
A-5.5.3.7 ¿Los recipientes que contienen la materia prima a ser pesada, son limpiados antes de ser abiertos?	N
A-5.5.3.8 ¿Después de la pesada, esos recipientes son bien cerrados?	N
A-5.5.3.9 ¿Los materiales, después de pesados, son identificados, a fin de evitar mezclas?	N
A-5.5.3.10 En esa identificación constan:	
A-5.5.3.10.1 Nombre y número de lote del producto al que se destina la materia prima	N
A-5.5.3.10.2 Nombre y número de lote de la materia prima	N
A-5.5.3.10.3 Cantidad que fue pesada	N
A-5.5.3.10.4 Control de pesada con el visto bueno del operario que pesó y del que verificó la pesada	R

	Calificación
A-5.5.3.11 ¿Los operadores están con uniformes limpios?	N
A-5.5.3.12 ¿El área es ventilada adecuadamente?	N
A-5.5.3.13 ¿Posee algún sistema de extracción?	N
A-5.5.3.14 ¿El área está iluminada adecuadamente?	N
A-5.5.3.15 ¿Las materias primas de un lote, ya pesadas, son separadas físicamente de las de los otros lotes?	N
A-5.5.3.16 ¿El área posee un lugar propio para el lavado del de los utensilios de pesada utilizados?	Inf
A-5.5.3.17 ¿Los recipientes usados en la pesada de materia prima, son reutilizados?	Inf
¿En este caso están adecuadamente limpios y libres de cualquier identificación anterior?	N
A-5.5.3.18 ¿Las materias primas más antiguas son usadas en primer lugar?	R
A-5.5.4 ***Sector de preparación de soluciones***	
A-5.5.4.1 ¿El área ocupada es adecuada para el volumen de las operaciones?	R
A-5.5.4.2 ¿Cuál es el área, en metros cuadrados, ocupada por el sector?	Inf
A-5.5.4.3 ¿Cuál es el número de operarios existente en el sector?	Inf
A-5.5.4.4 ¿Cuál es la relación área-operario?	Inf
A-5.5.4.5 ¿La distribución de los equipos es ordenada, racional y adecuada al volumen de las operaciones?	Inf
A-5.5.4.6 ¿Cuando es necesario, usan gorros, guantes, máscaras y anteojos de protección?	N
A-5.5.4.7 ¿ Los uniformes son utilizados exclusivamente en esta área? ¿Son lavados con procedimientos adecuados bajo responsabilidad de la empresa?	N
A-5.5.4.8 ¿Existe en el local un sistema de renovación de aire?	R
A-5.5.4.9 ¿Existe un procedimiento de fabricación a seguir que sea una copia fiel de la fórmula patrón?	I
A-5.5.4.10 ¿Las instrucciones contenidas en el procedimiento de fabricación son seguidas con exactitud?	N
A-5.5.4.11 ¿Cada fase crítica de la producción lleva la firma del operador y del supervisor inmediato?	N
A-5.5.4.12 ¿Todos los recipientes usados en la producción de un lote están identificados de acuerdo con su contenido y número de solución o sublote, a fin de evitar mezclas?	N
A-5.5.4.13 ¿Todo equipo usado en la fabricación de un lote está identificado?	N
A-5.5.4.14 ¿Después de su uso, todos los utensilios, equipos y recipientes son bien lavados y si es necesario, esterilizados y conservados así, hasta ser nuevamente usados?	N
A-5.5.4.15 ¿Son identificados por etiquetas que aseguran esa condición?	N
A-5.5.4.16 ¿Existe una adecuada separación física entre los equipos para evitar mezcla o contaminación cruzada, cuando hay fabricación simultánea de lotes de productos diferentes?	N
A-5.5.4.17 ¿Son efectuados controles durante el proceso de fabricación a fin de garantizar la calidad del lote?	N
A-5.5.4.18 ¿Existen registros, por escrito, de esos controles?	N
A-5.5.4.19 ¿Las tanques conteniendo el producto a ser envasado están bien tapados e identificados apropiadamente con, como mínimo los siguientes datos?:	
A-5.5.4.19.1 Nombre del producto	N
A-5.5.4.19.2 Número de lote o sublote	N
A-5.5.4.19.3 Volumen de la solución contenida en el tanque	N
A-5.5.4.20 ¿Los tanques conteniendo la solución a ser envasada son manipulados de modo de garantizar la no contaminación del producto?	N
A-5.5.4.21 ¿Existen instrucciones escritas para especificar la porosidad que deberá ser usada para la filtración final de los productos?	R
A-5.5.4.22 ¿Estas instrucciones indican el tiempo máximo de utilización de estos filtros?	R
A-5.5.4.23 ¿Se realizan ensayos para verificar la integridad de los filtros?	N
A-5.5.4.23.1 ¿Cuáles?	Inf
A-5.5.4.23.2 ¿Existen registros?	N
A-5.5.5 ***Sector de lavado de recipientes de vidrio***	
A-5.5.5.1 ¿Existe un local separado para el lavado y de recipientes de vidrio vacíos?	N

	Calificación
A-5.5.5.2 ¿El área ocupada es adecuada para el volumen de las operaciones?	Inf
A-5.5.5.3 ¿La existencia y distribución de los equipamientos es ordenada, racional y adecuada al volumen de operaciones?	Inf
A-5.5.5.4 ¿El área de circulacion está libre de obstáculos?	R
A-5.5.5.5 ¿Los uniformes utilizados son adecuados?	N
¿Están limpios y en buenas condiciones?	N
¿Son usados solamente en las dependencias del área productiva?	R
A-5.5.5.6 ¿Las máquinas de lavado de recipientes de vidrio poseen presión suficiente para cumplir su finalidad?	R
A-5.5.5.7 ¿Cuál es el tipo de agua utilizada en la alimentación de las maquinas de lavado de frascos?	Inf
A-5.5.5.8 ¿Existe algún tipo de filtro en el sistema de lavado de frascos?	R
A-5.5.5.9 ¿Los recipientes lavados y secos son transferidos con seguridad al área de envase evitando una posible contaminación?	N
A-5.5.5.10 ¿Los recipientes lavados y secos son debidamente identificados?	Inf
A-5.5.6 ***Sector de envase***	
A-5.5.6.1 ¿Existen áreas de ambiente controlado para el llenado de los envases?	I
A-5.5.6.1.1 Indicar la clasificación del área de la sala de envase	Inf
A-5.5.6.1.2 Indicar la clasificación del área sobre la línea de envase	Inf
A-5.5.6.2 ¿El área ocupada concuerda con el volumen de las operaciones?	R
A-5.5.6.3 ¿La distribución de los equipos es ordenada y racional?	Inf
A-5.5.6.4 ¿El personal está adecuadamente uniformado y limpio?	N
A-5.5.6.5 ¿Todos usan gorros, guantes y barbijos?	N
A-5.5.6.6 ¿Los uniformes son específicos para el área de envase?	N
A-5.5.6.7 ¿Son lavados con procedimientos especiales bajo responsabilidad de la empresa?	N
A-5.5.6.8 ¿Existen vestuarios específicos para la entrada en esta área?	R
A-5.5.6.9 ¿Existen filtros para la entrada de aire?	N
A-5.5.6.10 ¿La eficiencia de los filtros es verificada con frecuencia?	N
¿Existen registros?	N
A-5.5.6.11 ¿La sala posee presión positiva de aire?	N
A-5.5.6.12 ¿Son hechos controles frecuentes del volumen de llenado de los recipientes?	N
A-5.5.6.13 ¿El CC verifica frecuentemente el volumen de los recipientes?	Inf
A-5.5.6.14 ¿Existe registro, por escrito, de esas verificaciones?	R
A-5.5.6.15 ¿La entrada del personal en el área es debidamente controlada?	N
A-5.5.7 ***Sector de esterilización***	
A-5.5.7.1 ¿Los autoclaves están identificados adecuadamente?	R
A-5.5.7.2 ¿Existen registradores de presión y temperatura?	N
A-5.5.7.3 ¿Existen registros, por escrito, de esos datos?	N
A-5.5.7.4 ¿Existen instrucciones por escrito, sobre el tiempo y temperatura de autoclavado?	N
A-5.5.7.5 ¿Se realizan, periódicamente, ensayos físicos y biológicos para la verificación del funcionamiento de los autoclaves?	N
A-5.5.7.6 ¿Existen registros por escrito?	N
A-5.5.7.7 ¿Si los recipientes envasados no estuvieran identificados los carros que los contienen están debidamente identificados?	N
A-5.5.7.8 ¿Después del autoclavado se hace algún ensayo para verificar si los envases están bien cerrados?	R
A-5.5.7.9 ¿El área ocupada por los autoclaves concuerda con el volumen de las operaciones?	Inf
A-5.5.7.10 ¿La distribución de los equipos es ordenada y racional?	R
A-5.5.7.11 ¿El personal está uniformado adecuadamente?	N
A-5.5.7.12 ¿Todos usan gorros, y cuando es necesario, guantes especiales?	N
A-5.5.7.13 ¿Existe algún sistema que identifique los productos a ser esterilizados, y los ya esterilizados?	N

	Calificación
A-5.5.8 ***Sector de inspección rotulado y empaque***	
A-5.5.8.1 ¿Existe inspección de recipientes envasados y esterilizados?	I
A-5.5.8.2 ¿El método de inspección utilizado es adecuado?	Inf
A-5.5.8.3 ¿Los envases ya inspeccionados están debidamente identificados?	N
A-5.5.8.4 ¿El acceso a los rótulos es permitido únicamente a personal debidamente autorizado?	N
A-5.5.8.5 ¿Los rótulos son inspeccionados individualmente antes de ser entregados a la línea de empaque?	N
A-5.5.8.6 ¿Las máquinas de rotular son examinadas antes de su uso, para verificar que no existan rótulos del producto/lotes anteriores?	N
A-5.5.8.7 ¿Los rótulos que están en exceso o sellados se destruyen luego de terminado el empaque?	N
A-5.5.8.8 ¿El responsable de guardar y almacenar los rótulos, verifica la cantidad devuelta y los almacena cuidadosamente, a fin de evitar mezclas?	N
A-5.5.8.9 ¿Existe un local especial para el empaque final de los productos?	Inf
A-5.5.8.10 ¿El área ocupada es adecuada con el volumen de las operaciones?	Inf
A-5.5.8.11 ¿La separación entre las líneas de empaque es suficiente, para evitar mezclas de productos diferentes o lotes diferentes de un mismo producto?	N
A-5.5.8.12 ¿El área de circulación está libre?	R
A-5.5.8.13 ¿El personal está uniformado adecuadamente?	R
A-5.5.8.14 ¿Todos usan gorros, y cuando es necesario, guantes, barbijos y anteojos de protección?	R
A-5.5.8.15 ¿La ventilación del local es suficiente?	R
A-5.5.8.16 ¿Las condiciones de seguridad del local son adecuadas?	R
A-5.5.8.17 ¿Las líneas de empaque son verificadas, en cuanto a la presencia de material sobrante de productos/lotes anteriores, antes de iniciar las operaciones?	N
A-5.5.8.18 ¿Los productos a ser embalados, están debidamente identificados en cuanto a su contenido?	N
A-5.5.8.19 ¿Los productos se mantienen tapados y protegidos de la luz (si es necesario), durante todo el proceso, y son abiertos cuando es necesario?	N
A-5.5.8.20 ¿Los productos diferentes se mantienen separados?	N
A-5.5.8.21 ¿Todo material de empaque a ser usado tiene registro de aprobación del CC?	N
A-5.5.8.22 ¿Cada línea de empaque, está visiblemente identificada, de acuerdo con el producto que está siendo empacado?	N
A-5.5.8.23 ¿Se verifica la relación entre el rendimiento teórico y el rendimiento real?	R
A-5.5.8.24 ¿Cualquier discrepancia es registrada por escrito?	R
A-5.5.8.25 ¿Los productos empacados aguardan en cuarentena hasta liberación por CC?	N
A-5.5.9 ***Registros de producción***	
A-5.5.9.1 ¿Existe una formula patrón para cada producto a ser fabricado?	I
A-5.5.9.2 ¿Esa formula patrón está preparada y firmada por una persona responsable y endosada por otra persona también responsable y competente?	I
A-5.5.9.3 ¿La fórmula patrón debe contener:	
A-5.5.9.3.1 Nombre, fórmula y la forma farmacéutica del producto	N
A-5.5.9.3.2 La cantidad teórica del a ser producida	N
A-5.5.9.3.3 El nombre y cantidad de cada materia prima con sus códigos	N
A-5.5.9.3.4 Instrucciones detalladas de las etapas de fabricación, con indicación del equipamiento a ser usado	N
A-5.5.9.3.5 Instrucciones adecuadas para el rotulado y empaque del producto	N
A-5.5.9.4 ¿Si fuera necesario modificar el formulario patrón original, se siguen procedimientos racionales escritos para tal fin?	R
A-5.5.9.5 ¿Existen órdenes de producción para cada lote fabricado?	N
A-5.5.9.6 Estas órdenes deben contener:	

	Calificación
A-5.5.9.6.1 Instrucciones detalladas de las etapas de fabricación con lugares apropiados para la firma de los responsables e indicaciones de equipamiento a ser usado.	N
A-5.5.9.6.2 El número de lote del producto.	I
A-5.5.9.6.3 El registro del número de lote de las materias primas a ser usadas.	N
A-5.5.9.6.4 Calculo de la cantidad de materia prima de acuerdo con su pureza.	N
A-5.5.9.6.5 ¿Existe un responsable de ese cálculo?	N
A-5.5.9.6.6 ¿Ese cálculo es ratificado por otro responsable?	N
A-5.5.9.6.7 ¿Se compara los cálculos de rendimiento real obtenido en las diversas etapas de fabricación, con relación al rendimiento teórico?	R
A-5.5.9.6.8 Cualquier modificación en las instrucciones ¿es registrada en lugar apropiado y aprobadas por una persona competente y autorizada?	N
A-5.5.9.6.9 ¿Luego de terminado el proceso de producción, toda la documentación sobre el lote producido (hoja de producción, rótulo, resultados analíticos, etiquetas, gráficos de autoclavado de componentes y producto final, etc.) es archivada para referencia futura?	N
A-5.5.10 ***Recipientes plásticos***	
A-5.5.10.1 ¿Los recipientes plásticos para las SPGV son producidos en la empresa?	Inf
A-5.5.10.2 ¿Los recipientes plásticos para las SPGV son provistos sellados por termosellado o cualquier otro sistema?	R
A-5.5.10.3 ¿Los recipientes plásticos son entregados embalados de forma tal que aseguren su integridad y limpieza?	R
A- 5.5.10.4 ¿Quién es responsable de la producción?	Inf
A-5.5.10.5 ¿Cuál es su nivel profesional?	Inf
A-5.5.10.6 ¿El responsable posee calificación y competencia nacesaria para esa función?	R
A-5.5.10.7 ¿Existe un organigrama?	R
A-5.5.10.8 ¿Existe un programa de instrucción para personal?	R
A-5.5.10.9 ¿El edificio se encuentra externamente en buen estado?	R
A-5.5.10.10 ¿Los alrededores del edificio están limpios y sin basura?	Inf
A-5.5.10.11 ¿Existe protección contra la entrada de roedores insectos y aves?	N
A-5.5.10.12 ¿Existe un programa de combate contra roedores insectos y aves?	R
A-5.5.10.13 ¿Las áreas de producción están limpias?	N
A-5.5.10.14 ¿Existe un programa de limpieza por escrito?	R
A-5.5.10.15 ¿Esta prohibido comer, beber y fumar en las áreas de producción?	I
¿Existen sanitarios en cantidad suficiente?	Inf
¿Están limpios?	N
A-5.5.10.16 ¿Existen normas escritas de seguridad?	Inf
¿Se cumplen?	R
A-5.5.10.17 ¿Los extinguidores y el sistema de agua para incendios estan correctamente ubicados?	R
A-5.5.10.18 ¿El personal esta usando uniforme y calzados apropiados para el trabajo?	N
A-5.5.10.19 ¿En las áreas de producción entran solamente personas con ropas apropiadas?	N
A-5.5.10.20 ¿El piso es adecuado?	R
A-5.5.10.21 ¿La circulación interna es adecuada?	R
A-5.5.10.22 ¿La iluminación y la ventilación de las áreas de circulación son suficientes?	R
A-5.5.10.23 ¿El sistema de sumidero es adecuado?	R
A-5.5.10.24 ¿Las rejillas poseen sifones?	N
A-5.5.10.25 ¿Son desinfectados?	N
A-5.5.10.26 ¿Las instalaciones eléctricas están en buenas condiciones?	R
A-5.5.10.27 ¿Las cañerías de agua, vapor, gas, aire comprimido, electricidad, etc., están debidamente identificadas?	R
A-5.5.10.28 ¿Las paredes y techos están revestidos de material fácilmente lavable?	R
A-5.5.10.29 ¿Las paredes, techos y pisos no tienen rajaduras, ni presentan la pintura descascarada?	R

	Calificación
A-5.5.10.30 ¿ Existen recipientes para la recolección de basura?	Inf,
¿Están identificados?	R
¿Están bien tapados?	R
¿Son vaciados frecuentemente?	R
A-5.5.10.31 ¿Existe un sistema para controlar la entrada de personas no autorizadas en el área de producción?	R
A-5.5.10.32 ¿Todos los operarios utilizan protectores auriculares?	R
A-5.5.10.33 ¿La distribución de los equipamientos es racional y ordenada?	R
¿Cuál es el número de equipos para la producción de recipientes plásticos?	Inf
¿Cuál es la capacidad diaria de producción por tamaño?	Inf
A-5.5.10.34 ¿Existen instrucciones escritas para la utilización de cada equipo?	R
A-5.5.10.35 ¿Existe control de utilización de cada equipo?	R
¿Existen registros?	R
A-5.5.10.36 ¿Existe un programa de limpieza para cada equipo utilizado?	R
¿Existen registros?	R
A-5.5.10.37 ¿Existe un sistema de mantenimiento de los equipos?	R
¿Existen registros?	R
¿Cuál es la periodicidad?	Inf
A-5.5.10.38 ¿El aire utilizado para el proceso de soplado de los recipientes plásticos es filtrado?	I
¿Cuál es el sistema de filtración usado?	Inf
A-5.5.10.39 ¿La materia prima utilizada es aprobada por control de calidad?	N
¿Existen registros?	R
A-5.5.10.40 ¿Existe identificación de cada lote producido?	N
¿Cuál es el criterio?	Inf
A-5.5.10.41 ¿Se realizan ensayos físicos?	N
¿Con qué frecuencia?	Inf
¿Existen registros?	R
A-5.5.10.42 ¿Se realizan ensayos biológicos?	N
¿Con qué frecuencia?	Inf
¿Existen registros?	R
A-5.5.10.43 ¿Se realizan ensayos químicos?	N
¿Con qué frecuencia?	Inf
¿Existen registros?	R
A-5.5.10.44 ¿Control de calidad aprueba cada lote producido?	N
A-5.5.10.45 ¿Los lotes son adecuadamente protegidos para el transporte?	N
¿Cómo?	Inf
A-5.6 **Control de Calidad**	
A-5.6.1 ¿Existe en la empresa un laboratorio de CC?	I
A-5.6.2 ¿Existe un organigrama del laboratorio de CC?	R
A-5.6.3 ¿El CC es responsable de aprobar o rechazar materias primas, productos intermedios y sus recipientes, productos terminados, material de envase y empaque?	I
A-5.6.4 ¿A quién se reporta el responsable del CC?	Inf
A-5.6.5 ¿Cuál es el nivel profesional del responsable del CC?	Inf
A-5.6.6 ¿El CC está equipado para ejercer su función?	I
A-5.6.7 ¿Posee personal técnico calificado para ejercer su función?	N
A-5.6.8 ¿El área es adecuada?	R
A-5.6.9 ¿Posee un lugar adecuado para equipos sensibles?	R
A-5.6.10 ¿Se hacen ensayos biológicos?	I
A-5.6.11 ¿Posee una sala especial para ensayos de esterilidad y dosajes microbiológicos?	I
A-5.6.12 ¿Posee bioterio?	Inf
A-5.6.12.1 ¿Está localizado dentro o fuera del predio?	Inf
A-5.6.12.2 ¿Dentro del predio, las instalaciones de aire acondicionado están totalmente separadas de cualquier otro sistema?	N
A-5.6.12.3 ¿Existen registros de las condiciones ambientales del bioterio?	R
A-5.6.12.4 ¿La limpieza del local es buena?	N
A-5.6.12.5 ¿Los animales están bien alojados, bien alimentados y gozan de buena salud?	N
A-5.6.13 ¿Existe un procedimiento escrito para el mantenimiento preventivo y la calibracion de los aparatos utilizados?	R
A-5.6.14 ¿El programa es cumplido?	R
¿Existen registros?	R
A-5.6.15 ¿El CC mantiene registros por escrito, de todos los ensayos efectuados?	I

	Calificación
A-5.6.16 ¿Son reservadas contramuestras de las materias primas empleadas?	N
¿Está definido el tiempo de conservación?	Inf
A-5.6.17 ¿Se conservan muestras de referencia de cada lote de producto terminado, en su envase final?	I
¿Por cuánto tiempo?	R
A-5.6.18 ¿Existen funcionarios de CC designados especialmente para el control de producción (inspectores de producción)?	R
A-5.6.19 ¿Todos los ensayos necesarios (materias primas, material de empaque, semi-terminados y finales), son realizados por CC?	N
A-5.6.20 ¿Se verifica que cada lote de producto esté de acuerdo con las especificaciones establecidas, antes de ser liberado?	I
A-5.6.20.1 ¿CC verifica toda la documentación del proceso?	I
A-5.6.21 ¿CC tiene especificaciones escritas para todas las materias primas, material de empaque, productos intermedios y productos finales?	N
A-5.6.22 ¿CC tiene por escrito todos los procedimientos de muestreo y métodos analíticos utilizados?	N
A-5.6.23 ¿Existen instalaciones de seguridad en el laboratorio (duchas, lava-ojos, etc.)?	R
A-5.6.23.1 ¿Existe un programa de verificación de estos equipamientos?	Inf
A-5.6.23.2 ¿Existen registros?	R
A-5.6.24 ¿Existe algún procedimiento con relación a patrones de referencia y su mantenimiento?	R
A-5.6.25 ¿Los procedimientos usados por CC son suficientes para asegurar la calidad de los lotes fabricados?	N
A-5.6.26 ¿Existen controles efectuados por laboratorios contratados?	Inf
¿Qué controles?	Inf
¿Existen contratos?	R
A-5.6.27 ¿CC es responsable de aprobar o rechazar productos elaborados y analizados bajo contrato por terceros?	I
A-5.7 **Garantía de Calidad**	
A-5.7.1 ¿Existe en la empresa un programa de garantía de calidad?	Inf
A-5.7.1.1 ¿Se divulga a todos los niveles?	Inf
A-5.7.2 ¿Existen normas escritas para la divulgación y cumplimiento de buenas prácticas de fabricación?	R
A-5.7.2.1 ¿Se siguen estas normas?	R
A-5.7.3 ¿Existe en la empresa un área que coordine las actividades de Garantía de Calidad?	Inf
A-5.7.4 ¿Están claramente definidas las responsabilidades por la gestión de calidad?	R
A-5.7.5 ¿Existen procedimientos escritos o sistemas para evaluar la efectividad y aplicabilidad de las normas y sistemas de Garantía de Calidad?	Inf
A-5.7.6 ¿Existe un programa de entrenamiento del personal?	R
A-5.7.6.1 ¿Se llevan registros del entrenamiento de cada funcionario?	R
A-5.7.7 ¿Se desarrollan y proyectan los productos de acuerdo con requisitos de buenas prácticas de fabricación?	N
A-5.7.8 ¿Las operaciones de producción y control están claramente definidas y escritas?	N
A-5.7.9 ¿Se entrenan los funcionarios de modo de garantizar una correcta y completa ejecución de los procesos y procedimientos definidos?	R
A-5.7.10 ¿Los nuevos conocimientos adquiridos en los procesos o las adaptaciones y mejoras se implementan sólo después de una completa evaluación y aprobación?	R
A-5.7.11 ¿Se realizan autoinspecciones periódicas para verificar el cumplimiento de buenas prácticas de fabricación?	R
A-5.7.11.1 ¿Existen registros?	R
A-5.7.12 ¿Existe un programa escrito de estudio de la estabilidad de los productos con condiciones de los ensayos, registros de los resultados, métodos analíticos usados, condiciones de conservación de las muestras, envases primarios, periodicidad de análisis y fecha de vencimiento?	N
A-5.7.12.1 ¿Se sigue el programa?	N
A-5.7.13 ¿Existe un sistema o procedimiento que permita verificar que si se cumplen las condiciones de almacenamiento el producto mantiene su calidad durante su plazo de validez?	N
A-5.7.13.1 ¿Se sigue el procedimiento?	N
A-5.7.14 ¿Se llevan registros de las quejas recibidas sobre la calidad de los productos o cualquier modificación de sus características físicas así como de las resoluciones tomadas?	R
A-5.7.14.1 ¿Las acciones tomadas con relación al reclamo y devolución de productos son registradas a fin de saber cuál fue la actitud tomada?	R
A-5.7.15 ¿Existe en la empresa un programa de verificación documentada para los ciclos de esterilización por calor húmedo?	I
A-5.7.15.1 ¿Se cumple?	I
A-5.7.15.2 ¿Existen protocolos preestablecidos?	N
A-5.7.15.3 ¿Existen registros?	N
A-5.7.16 ¿Existe en las empresas un programa de verificación documentada para métodos analíticos de control no codificados?	R
A-5.7.16.1 ¿Se cumple?	R
A-5.7.16.2 ¿Existen protocolos preestablecidos?	R
A-5.7.16.3 ¿Existen registros?	R
A-5.7.17 ¿Se realiza una nueva verificación documentada toda vez que se efectue un cambio que pueda afectar la calidad o la reproducibilidad de un proceso o de un método analítico de control?	N

ANEXO B

ESPECIFICACIONES Y CONTROL DE MATERIAS PRIMAS PARA SOLUCIONES PARENTERALES DE GRAN VOLUMEN

CONTENIDO

B-1 Objetivo

Esta norma establece especificaciones para las materias primas que deben ser utilizadas en la fabricación de SPGV, y normaliza los procedimientos respectivos para sus controles.

B-2 Agua para inyectables (RQ)

"El agua para inyectables es el agua obtenida a través de un sistema de producción según las metodologías establecidas en la ediciones vigentes de la **Farmacopea Europea** y de la **Farmacopea de Estados Unidos de Norteamérica**, monitoreado y validado, que garantice las especificaciones descriptas en las mismas"

Nota: Cuando se la utilice en la preparación de soluciones parenterales que van a ser esterilizadas terminalmente, deben tomarse medidas adecuadas para minimizar el crecimiento bacteriano, o esterilizar previamente el agua para inyectables y luego protegerla de la contaminación microbiana

B-2.1 **Especificaciones y procedimientos de control**

B-2.1.1 ***pH*** (USP XXII - 791)
Entre 5.0 y 7.0, determinado potenciométricamente en una solución preparada por la adición de 0.3 mL de solución saturada de cloruro de potasio por cada 100 mL de la muestra en ensayo.

B-2.1.2 ***Metales pesados***
Tomar 40 mL de agua para inyectables, ajustar a un pH entre 3.0 y 4.0 con ácido acético 1N, agregar 10 mL de sulfuro de hidrógeno SR recientemente preparado y dejar en reposo durante 10 minutos. Observar sobre fondo blanco: la muestra no debe presentarse más oscura que 50 mL de la misma agua adicionada de la misma cantidad de ácido acético 1N (pH entre 3.0 y 4.0), empleándose en la comparación tubos iguales.

B-2.1.3 ***Calcio***
A 100 mL de agua para inyectables agregarle 2 mL de oxalato de amonio SR: no debe aparecer turbiedad.

B-2.1.4 ***Amonio***
A 100 mL de agua para inyectables agregarle 2 mL de iodo mercuriato de potasio alcalino SR: el color amarillento producido inmediatamente no debe ser más oscuro que el de un control preparado con agua purificada de alta pureza que contenga 0.3 mg/L de NH_3.

B-2.1.5 ***Cloruro***
A 100 mL de agua para inyectables adicionarle 5 gotas de ácido nítrico y 1 mL de nitrato de plata SR: no debe presentarse turbidez ni opalescencia.

B-2.1.6 ***Sulfato***
A 100 mL de agua para inyectables adicionarle 1 mL de cloruro de bario SR: la mezcla debe permanecer límpida.

B-2.1.7 ***Sustancias oxidables***
A 100 mL de agua para inyectables adicionarle 10 mL de acido sulfúrico 2N, calentar a ebullición, agregar 0.1 mL de permanganato de potasio 0.1N, hervir nuevamente durante 10 minutos: el color rosa no debe desaparecer completamente.

B-2.1.8 ***Residuos por evaporación***
Evaporar en baño de María 100 mL de agua para inyectables hasta sequedad en una cápsula previamente tarada. Desecar el residuo a 105 °C durante 1 hora: el residuo obtenido deberá ser menor a 1 mg. (0.001%)

B-2.1.9 ***Dióxido de carbono***
A 25 mL de agua para inyectables colocados en una probeta de 50 mililitros con tapa esmerilada agregarle 25 mL de hidróxido de calcio SR, tapar la probeta y agitar: la mezcla debe permanecer límpida.

B-2.1.10 ***Ensayo de piretógenos***
De acuerdo al "Ensayo de piretógenos" (Anexo L.2), utilizando 10 mL de agua para inyectables previamente isotonizada por kilo de animal.

B-2.1.11 ***Endotoxinas bacterianas***
De acuerdo al ensayo de "Endotoxinas bacterianas" (Anexo L.3), el agua para inyectables no debe contener más de 0.25 UE/mL.

B-2.1.12 ***Recuento total de microorganismos aerobios viables***
Realizar el ensayo sobre tres muestras consecutivas de 250 mL, recogidas en un mismo punto de muestreo, de acuerdo con la técnica descripta en: Anexo L.6 - Ensayo de contaminación microbiana. Límite: 10 microorganismos por cada 100 mL.

B-3 PRINCIPIOS ACTIVOS (DROGAS)

B-3.1 DEXTROSA (RQ)

$C_6H_{12}O_6.H_2O$ 198.17
D-Glucosa, monohidrato
Anhidra 180.16

Dextrosa es un azucar obtenido generalmente por la hidrólisis del almidón. Contiene una molécula de agua de hidratación o es anhidra.

B-3.1.1 **Especificaciones y procedimientos de control**

B-3.1.1.1 ***Envasado y Conservación***
Conservar en recipientes bien cerrados.

B-3.1.1.2 ***Rotulado***
Rotularla para indicar si está hidratada o es anhidra.

B-3.1.1.3 ***Identificación***
Agregar algunas gotas de una solución 1 en 20 a 5 mL de tartrato cúprico alcalino SR caliente: se forma un precipitado rojo copioso de óxido cuproso.

B-3.1.1.4 ***Color de la solución***
Disolver 25 g en agua y llevar a 50.0 mL de solución: la solución no debe presentar un color más intenso que una solución preparada mezclando 1.0 mL de cloruro cobaltoso SR, 3.0 mL de cloruro férrico SR y 2 mL de sulfato cúprico SR con agua hasta alcanzar 10 mL y diluir 3 mL de esta solución con agua hasta 50 mL. Hacer la comparación observando las soluciones hacia abajo en sendos tubos para la comparación de color contra una superficie blanca.

B-3.1.1.5 ***Rotación específica*** (USP XXII - 781)
Entre +52.6° y +53.2°, calculada en base anhidra, determinada en una solución que contiene 10 g de dextrosa y 0.2 mL de hidróxido de amonio 6N cada 100 mL.

B-3.1.1.6 ***Acidez***
Disolver 5.0 g en 50 mL de agua decarbonatada. Agregar fenolftaleína SR y titular con hidróxido de sodio 0.020N hasta la aparición de un color rosa definido: se requiere para la neutralización no más de 0.30 mL.

B-3.1.1.7 ***Agua***, Método III (USP XXII - 921)
Secar a 105°C durante 16 horas: la forma hidratada pierde entre 7.5% y 9.5% de su peso, la forma anhidra pierde no más del 0.5% de su peso.

B-3.1.1.8 ***Residuo por incineración*** (USP XXII - 281)
No más del 0.1%.

B-3.1.1.9 ***Cloruro*** (USP XXII - 221)
Una porción de 2.0 g presenta no más cloruro que el correspondiente a 0,50 mL de ácido clorhídrico 0.020N (0.018%).

B-3.1.1.10 ***Sulfato*** (USP XXII - 221)
Una porción de 2.0 g presenta no más sulfato que el correspondiente a 0.50 mL de ácido sulfúrico 0.020N (0.025%).

B-3.1.1.11 ***Arsénico***, Método I (USP XXII - 211)
1 ppm.

B-3.1.1.12 ***Metales pesados*** (USP XXII - 231)
Disolver 4.0 g en agua hasta alcanzar 25 mL de solución: el límite es 5 ppm.

B-3.1.1.13 ***Dextrina***
Hacer un reflujo de 1 g de dextrosa finamente pulverizada con 20 mL de alcohol: se disuelve completamente.

B-3.1.1.14 ***Almidón soluble, sulfitos***
A una solución de 1 g en 10 mL de agua agregar 1 gota de iodo SR: el líquido se colorea de amarillo.

B-3.2 CLORURO DE SODIO (RQ)

NaCl 58.44
Cloruro de Sodio

El cloruro de sodio contiene no menos del 99.0% y no más del 101.0% de NaCl, calculado en base seca. No contiene sustancias adicionadas.

B-3.2.1 ***Especificaciones y procedimientos de control***

B-3.2.1.1 ***Envasado y Conservación***
Conservar en recipientes bien cerrados.

B-3.2.1.2 ***Identificación***
Una solución 1 en 20 responde a los ensayos para **Sodio** y para **Cloruro**.
(USP XXII - 191)

B-3.2.1.3 ***Acidez o alcalinidad***
Disolver 50.0 g en 200 mL de agua decarbonatada y agregar 10 gotas del indicador de pH azul de bromotimol SI. Si la solución es amarilla, requiere no más de 1.0 mL de hidróxido de sodio 0.020N para producir un color azul. Si la solución es azul o verde, requiere no más de 3.12 mL de ácido clorhídrico 0.020N para producir un color amarillo.

B-3.2.1.4 ***Pérdida por desecación*** (USP XXII - 731)
Secar a 105 °C durante 2 horas: pierde no más del 0.5% de su peso.

B-3.2.1.5 ***Arsénico***, Método I (USP XXII - 211)
3 ppm.

B-3.2.1.6 ***Bario***
Disolver 4.0 g en 20 mL de agua, filtrar si es necesario, y dividir la solución en dos porciones. A una porción, agregar 2 mL de ácido sulfúrico 2N y a la otra agregar 2 mL de agua: las soluciones son igualmente claras después de 2 horas de reposo.

B-3.2.1.7 ***Ioduro o Bromuro***
Digerir 2.0 g de cloruro de sodio finamente pulverizado con 25 mL de alcohol caliente durante 3 horas, enfriar la mezcla y eliminar la sal no disuelta por filtración. Evaporar el filtrado a sequedad, disolver el residuo en 5 mL de agua, agregar 1 mL de cloroformo e introducir cuidadosamente, gota a gota, con agitación constante, 5 gotas de cloro SR diluido 1 en 3: el cloroformo no toma color violeta, amarillo ni naranja.

B-3.2.1.8 ***Calcio y Magnesio***
Disolver 20 g en 200 mL de agua y agregar 0.1 mL de ácido clorhídrico, 5 mL de buffer amonio-cloruro de amonio SR y 5 gotas de negro de eriocromo SR. Titular con etilendiaminotetraacetato disódico SV 0.005M hasta punto final azul puro. Cada mL de etilenediaminotetraacetato disódico 0.005M es equivalente a 0.2004 mg de Ca. Se encuentra no más del 0.005% de calcio y magnesio (como Ca).

B-3.2.1.9 ***Hierro*** (USP XXII - 241)
Disolver 5.0 g en 45 mL de agua y 2 mL de ácido clorhídrico: el límite es de 2 ppm.

B-3.2.1.10 ***Sulfato*** (USP XXII - 221)
Una porción de 1.0 g presenta no más sulfato que el correspondiente a 0.15 mL de ácido sulfúrico 0.020N (0.015%).

B-3.2.1.11 ***Ferrocianuro de sodio***
Disolver 25 g en 80 mL de agua en un frasco o probeta graduada de 100 mL con tapón de vidrio. Agregar 2 mL de sulfato ferroso SR y 1 mL de ácido sulfúrico 2N, diluir con agua a 100 mL y mezclar. Como control, colocar 80 mL de agua en un frasco o probeta graduada de 100 mL con tapón de vidrio, agregar 2 mL de sulfato ferroso SR y 1 mL de ácido sulfúrico 2N, diluir con agua a 100 mL y mezclar. Transferir porciones de 50 mL de las respectivas soluciones a sendos tubos de comparación: la solución de prueba no debe presentar una coloración azul más intensa que el control, indicando la ausencia de ferrocianuro de sodio.

B-3.2.1.12 ***Metales pesados***, Método I (USP XXII - 231)
5 ppm.

B-3.2.1.13 ***Potasio***
No más de 500 ppm determinado por espectrofotometría de llama (Emisión), empleando una solución al 1% P/V y realizando la medida a 768 nm.

B-3.2.1.14 ***Valoración***
Transferir aproximadamente 250 mg de cloruro de sodio, exactamente pesados, a una cápsula de porcelana, y agregar 140 mL de agua y 1 mL de diclorofluoresceína SR. Mezclar y titular con nitrato de plata SV 0.1N hasta que flocule el cloruro de plata y la mezcla tome color rosa claro. Cada mL de nitrato de plata 0.1N es equivalente a 5.844 mg de NaCl.

B-3.3 CLORURO DE POTASIO (RQ)

KCl 74.55
Cloruro de potasio

El cloruro de potasio contiene no menos del 99.0% y no más del 100.5% de KCl, calculado en base seca.

B-3.3.1 **Especificaciones y procedimientos de control**

B-3.3.1.1 ***Envasado y Conservación***
Conservar en recipientes bien cerrados.

B-3.3.1.2 ***Identificación***
Una solución 1 en 20 responde a los ensayos para **Potasio** y para **Cloruro**.
(USP XXII - 191)

B-3.3.1.3 ***Acidez o alcalinidad***
A una solución de 5.0 g en 50 mL de agua decarbonatada agregar 3 gotas de fenolftaleína SR: no se produce color rosa. Luego agregar 0.30 mL de hidróxido de sodio 0.020N: se produce un color rosa.

B-3.3.1.4 ***Pérdida por desecación*** (USP XXII - 731)
Secar a 105 °C durante 2 horas: pierde no más del 1% de su peso.

B-3.3.1.5 ***Ioduro o bromuro***
Disolver 2 g en 6 mL de agua, agregar 1 mL de cloroformo y luego agregar, gota a gota, con constante agitación, 5 mL de una mezcla de partes iguales de cloro SR y agua: el cloroformo no presenta un color violeta transitorio ni naranja permanente.

B-3.3.1.6 ***Arsénico***, Método I (USP XXII - 211)
3 ppm.

B-3.3.1.7 ***Calcio y magnesio***
A 20 mL de una solución 1 en 100 agregar 2 mL de hidróxido de amonio 6N, 2 mL de oxalato de amonio SR y 2 mL de fosfato sódico dibásico SR: no se produce turbidez dentro de los 5 minutos.

B-3.3.1.8 ***Metales pesados*** (USP XXII - 231)
Disolver 2.0 g en 25 mL de agua: el límite es 0.001%.

B-3.3.1.9 ***Sodio***
Una solución 1 en 20 ensayada sobre alambre de platino, no produce un color amarillo pronunciado a la llama no luminosa.

B-3.3.1.10 ***Valoración***
Pésese exactamente alrededor de 0.25 gramo de cloruro de potasio previamente desecado, y transfiérase a un frasco con tapa de vidrio. Agréguense sucesivamente, 50 mL de solución 0.1N de nitrato de plata, 3 mL de ácido nítrico y 5 mL de nitrobenceno; mézclese y agítese la mezcla fuertemente, medio a un minuto; añádanse 2 mL de solución de sulfato férrico amónico SR, y valórese el exceso de nitrato de plata con solución 0.1N de tiocianato de amonio hasta coloración pardo-rojiza, la cual después de la agitación, no deberá decolorarse al cabo de cinco minutos.
Cada mililitro de solución 0.1N de nitrato de plata equivale a 0.0075 gramo de KCl.

B-3.4 ACETATO DE SODIO (RQ)

$CH_3COONa.3H_2O$ 136.08
anhidro 82.03

El acetato de sodio contiene 3 moléculas de agua de hidratación o es anhidro. Contiene un mínimo de 99.0% y un máximo de 101.0% de $C_2H_3NaO_2$, calculado en relación a sustancia seca.

B-3.4.1 **Especificaciones y procedimientos de control**

B-3.4.1.1 ***Envasado y Conservación***
Conservar en recipientes de cierre perfecto.

B-3.4.1.2 ***Rotulado***
El rótulo debe indicar si se trata del trihidrato o si es anhidro.

B-3.4.1.3 ***Identificación***
La solución responde a los ensayos de **Sodio** y de **Acetato**. (USP XXII - 191).

B-3.4.1.4 ***pH*** (USP XXII - 791)
Entre 7.5 y 9.2 en una solución 1 en 20 en agua decarbonatada que contenga el equivalente a 30 mg de acetato de sodio anhidro por mL.

B-3.4.1.5 ***Pérdida por desecación*** (USP XXII - 731)
Secar a 120 °C hasta peso constante, la forma hidratada pierde entre 38.0% y 41.0% de su peso. La forma anhidra pierde no más del 1% de su peso.

B-3.4.1.6 ***Material insoluble***
Disolver 20 g de acetato de sodio anhidro en 150 mL de agua, calentar a ebullición y digerir durante 1 hora a baño de María en un recipiente tapado. Filtrar a través de un filtro tarado, lavar bien y secar a 105 °C: el peso del residuo no excede 10 mg (0.05%).

B-3.4.1.7 ***Cloruro*** (USP XXII - 221)
Una porción equivalente a 1.0 g de acetato de sodio anhidro presenta no más cloruro que el correspondiente a 0.50 mL de ácido clorhídrico 0.020N (0.035%).

B-3.4.1.8 ***Sulfato*** (USP XXII - 221)
Una porción equivalente a 10 g de acetato de sodio anhidro presenta no más sulfato que el correspondiente a 0.50 mL de ácido sulfúrico 0.020N (0.005%).

B-3.4.1.9 ***Arsénico***, Método I (USP XXII - 211)
Disolver una porción equivalente a 1.0 g de acetato de sodio anhidro en 35 mL: el límite es 3 ppm.

B-3.4.1.10 ***Calcio y magnesio***
A 20 mL de una solución que contiene el equivalente a 10 mg de acetato de sodio anhidro por mL, agregarle 2 mL de hidróxido de amonio 6N, 2 mL de oxalato de amonio SR y 2 mL de fosfato de sodio dibásico SR: no debe presentar turbidez dentro de los 5 minutos.

B-3.4.1.11 ***Potasio***
Disolver el equivalente de 3 g de acetato de sodio anhidro en 5 mL de agua y adicionar 0.2 mL de bitartrato de sodio SR: no debe presentar turbidez dentro de los 5 minutos.

B-3.4.1.12 ***Metales pesados,*** Método I (USP XXII - 231)
0.001% en base seca, se debe usar ácido acético glacial en lugar de ácido acético diluido para el ajuste del pH.

B-3.4.1.13 ***Valoración***
Pesar exactamente alrededor de 200 mg de acetato de sodio anhidro y disolver en 25 mL de ácido acético glacial, calentar suavemente, en caso de ser necesario, hasta disolución completa. Agregar 2 gotas de p-naftolbenzeína SR y titular con ácido perclórico 0.1N SV. Hacer un blanco y efectuar cualquier corrección necesaria. Cada mL de ácido perclórico 0.1N SV equivale a 8.203 mg de $C_2H_3NaO_2$.

B-3.5 Cloruro de Magnesio (RQ)

$MgCl_2.6H_2O$ 203.30
Cloruro de Magnesio, hexahidrato
Anhidro 95.21

El Cloruro de Magnesio contiene no menos del 98.0% y no más del 101.0% de $MgCl_2.6H_2O$.

B-3.5.1 **Especificaciones y procedimientos de control**

B-3.5.1.1 ***Envasado y conservación***
Conservar en recipientes de cierre perfecto.

B-3.5.1.2 ***Identificación***
Una solución 1 en 20 responde a los ensayos para **Magnesio** y **Cloruro** (USP XXII - 191).

B-3.5.1.3 ***pH*** (USP XXII - 791)
Entre 4.5 y 7.0 en una solución 1 en 20 en agua decarbonatada.

B-3.5.1.4 ***Materia insoluble***
Disolver 20 g, exactamente pesados, en 200 mL de agua, calentar a ebullición y digerir en un vaso tapado en un baño de vapor durante 1 hora. Filtrar a través de un crisol de filtrado tarado, lavar minuciosamente, y secar a 115 °C: el peso del residuo no excede 1 mg (0.005%).

B-3.5.1.5 ***Sulfato*** (USP XXII - 221)
Una porción de 10 g presenta no más sulfato que el correspondiente a 0.50 mL de ácido sulfúrico 0.020N (0.005%).

B-3.5.1.6 ***Arsénico,*** Método I (USP XXII - 211)
3 ppm.

B-3.5.1.7 ***Bario***
Disolver 1 g en 10 mL de agua, y agregar 1 mL de ácido sulfúrico 2N: no se produce turbidez dentro de las 2 horas.

B-3.5.1.8 ***Calcio*** (USP XXII - 216)
No más del 0.01%, usando una muestra de 10 g y usando 0.50 mL de la solución standard de ión calcio en la preparación standard.

B-3.5.1.9 ***Potasio***
Disolver 5 g en 5 mL de agua, y agregar 0.2 mL de bitrartrato de sodio SR: no se produce turbidez dentro de los 5 minutos.

B-3.5.1.10 ***Metales pesados*** (USP XXII - 231)
Disolver 2 g en agua hasta llegar a 25 mL: el límite es 0.001%.

B-3.5.1.11 ***Valoración***
Pesar exactamente aproximadamente 450 mg de cloruro de magnesio, disolver en 25 mL de agua, agregar 5 mL de buffer amonio-cloruro de amonio SR y 0.1 mL de negro de eriocromo SR y titular con etilendiaminotetraacetato disódico SV 0.05M hasta punto final azul. Cada mL de etilendiaminotetraacetato disódico 0.05 M es equivalente a 10.17 mg de $MgCl_2.6H_2O$.

B-3.6 Cloruro de Calcio (RQ)

$CaCl_2.2H_2O$ 147.02
Cloruro de calcio, dihidrato
Anhidro 110.99

El cloruro de calcio contiene una cantidad de $CaCl_2$ equivalente a no menos del 99.0% y no más del 107.0% de $CaCl_2.2H_2O$.

B-3.6.1 **Especificaciones y procedimientos de control**

B-3.6.1.1 ***Envasado y conservación***
Conservar en recipientes de cierre perfecto.

B-3.6.1.2 ***Identificación***
Una solución 1 en 10 responde a los ensayos para **Calcio** y para **Cloruro** (USP XXII - 191).

B-3.6.1.3 ***pH*** (USP XXII - 791)
Entre 4.5 y 9.2, en una solución 1 en 20.

B-3.6.1.4 ***Arsénico,*** Método I (USP XXII - 211)
3 ppm.

B-3.6.1.5 ***Metales pesados*** (USP XXII- 231)
Disolver 2.0 g en 25 mL de agua: el límite es de 0.001%.

B-3.6.1.6 ***Hierro, aluminio y fosfato***
A una solución 1 en 20 agregar 2 gotas de ácido clorhídrico 3N y una gota de fenolftaleína SR. Luego agregar cloruro de amonio-hidróxido de amonio SR, gota a gota, hasta que la solución se torne rosa claro, agregar 2 gotas en exceso, y calentar el líquido a ebullición: no se produce turbidez o precipitado.

B-3.6.1.7 ***Magnesio y sales alcalinas***
Disolver 1 g en aproximadamente 50 mL de agua, agregar 500 mg de cloruro de amonio, agregar rápidamente 40 mL de ácido oxálico SR y agitar vigorosamente hasta que se produzca una buena precipitación. Agregar inmediatamente a la mezcla tibia 2 gotas de rojo de metilo SR y luego, gota a gota hidróxido de amonio 6N hasta que la mezcla esté apenas alcalina. Enfriar a temperatura ambiente, transferir a una probeta graduada de 100 mL, diluir con agua a 100 mL, mezclar y dejar en reposo 4 horas o toda la noche. Filtrar y agregar a 50 mL del filtrado límpido en una cápsula de platino 0.5 mL de ácido sulfúrico y evaporar la mezcla hasta pequeño volumen sobre un baño de vapor. Calentar cuidadosamente sobre llama hasta sequedad y continuar calentando hasta completa descomposición y volatilización de las sales de amonio. Finalmente calcinar hasta peso constante: el peso del residuo no excede los 5 mg (1.0%).

B-3.6.1.8 ***Valoración***
Pesar exactamente aproximadamente 1 g de cloruro de calcio, transferirlo a un frasco de 250 mL, y disolverlo en una mezcla de 100 mL de agua y 5 mL de ácido clorhídrico 3N. Transferir la solución a un frasco volumétrico de 250 mL, diluir con agua hasta volumen, y mezclar. Pipetear 50 mL de la solución en un recipiente adecuado, agregar 100 mL de agua, 15 mL de hidróxido de sodio 1N y 300 mg de indicador de azul de hidroxi-naftol, y titular con etilendiaminotetraacetato disódico SV 0.05M hasta que la solución tenga un color azul profundo. Cada mL de etilendiaminotetraacetato disódico 0.05M es equivalente a 7.351 mg de $CaCl_2.2H_2O$.

B-3.7 Citrato de Sodio (RQ)

$C_6H_5Na_3O_7$ (anhidro) 258.07

Sal trisódica del ácido 2-hidroxi-1,2,3-Propantricarboxílico
Citrato trisódico (anhidro).
Citrato trisódico dihidrato 294.10

El citrato de sodio es anhidro o contiene dos moléculas de agua de hidratación. Contiene no menos del 99.0% y no más del 100.5% de $C_6H_5Na_3O_7$, calculado en base anhidra.

B-3.7.1 **Especificaciones y procedimientos de control**

B-3.7.1.1 ***Envasado y conservación***
Conservar en recipientes de cierre perfecto.

B-3.7.1.2 ***Rotulado***
Rotularlo para indicar si es anhidro o está hidratado.

B-3.7.1.3 ***Identificación***
a: Una solución 1 en 20 responde a los ensayos para **sodio** y para **citrato** (USP XXII - 191).
b: Al incinerar, se obtiene un residuo alcalino que produce efervescencia cuando es tratado con ácido clorhídrico 3N.

B-3.7.1.4 ***Alcalinidad***
Una solución de 1.0 g en 20 mL de agua es alcalina al papel de tornasol, pero después del agregado de 0.20 mL de ácido sulfúrico 0.10N no se produce color rosa con 1 gota de fenolftaleína SR.

B-3.7.1.5 ***Agua,*** Método III (USP XXII - 921)
Secarlo a 180 °C durante 18 horas: la forma anhidra pierde no más del 1.0%, y la forma hidratada, entre el 10.0% y el 13.0% de su peso.

B-3.7.1.6 ***Tartrato***
A una solución de 1 g en 20 mL de agua, agregar 1 mL de acetato de potasio SR y 1 mL de ácido acético 6N. Frotar la pared del tubo con varilla de vidrio: no se forma precipitado cristalino.

B-3.7.1.7 ***Metales pesados*** (USP XXII - 231)
Disolver 2.0 g en 25 mL de agua, y proceder como está indicado en **Preparación de ensayo**, excepto usar ácido acético glacial para ajustar el pH: el límite es 0.001%.

B-3.7.1.8 ***Valoración***
Transferir aproximadamente 350 mg de citrato de sodio, previamente secados a 180 °C durante 18 horas y exactamente pesados, a un vaso de 250 mL. Agregar 100 mL de ácido acético glacial, agitar hasta completa disolución, y titular con ácido perclórico SV 0.1N, determinando el punto final potenciométricamente. Realizar la determinación de un blanco y hacer cualquier corrección que fuera necesaria. Cada mL de ácido perclórico 0.1N es equivalente a 8.602 mg de $C_6H_5Na_3O_7$.

B-3.8 Glicerina (RQ)

$C_3H_8O_3$ 92.09

1,2,3-Propanotriol
Glicerol

La glicerina contiene no menos del 95.0% y no más del 101.0% de $C_3H_8O_3$.

B-3.8.1 **Especificaciones y procedimientos de control**

B-3.8.1.1 ***Envasado y conservación***
Conservar en recipientes de cierre perfecto.

B-3.8.1.2 ***Identificación***
El espectro de absorción infrarrojo de una película delgada, muestra una banda muy fuerte y ancha entre los 2.7 µm y 3.3 µm, un fuerte doblete a aproximadamente 3.4 µm, un máximo a aproximadamente 6.1 µm, una fuerte región de absorción entre 6.7 µm y 8.3 µm, teniendo máximas a aproximadamente 7.1 µm, 7.6 µm y 8.2 µm, y una muy fuerte región de bandas a aproximadamente 9.0 µm, 9.6 µm, 10.1 µm, 10.9 µm y 11.8 µm. (Nota: La glicerina que tiene bajo contenido en agua puede no mostrar un máximo a aproximadamente 6.1 µm).

B-3.8.1.3 ***Peso específico*** (USP XXII - 841)
No menos de 1.249.

B-3.8.1.4 ***Color***
Su color, cuando se observa hacia abajo contra una superficie blanca en un tubo para comparación de color de 50 mL, no es más oscuro que el color de un standard preparado diluyendo 0.40 mL de cloruro férrico SC con agua hasta 50 mL y observado en forma similar en un tubo para comparación de color de aproximadamente el mismo diámetro y color que el que contiene glicerina.

B-3.8.1.5 ***Residuo por incineración*** (USP XXII - 281)
Calentar 50 g en una cápsula de porcelana de 100 mL abierta, poco profunda, hasta que se encienda y dejarlos quemar sin más aplicación de calor, en un lugar sin corrientes de aire. Enfriar, humedecer el residuo con 0.5 mL de ácido sulfúrico, y calcinar hasta peso constante: el peso del residuo no excede los 5 mg (0.01%).

B-3.8.1.6 ***Cloruro*** (USP XXII - 221)
Una porción de 7.0 g presenta no más cloruro que el correspondiente a 0.10 mL de ácido clorhídrico 0.020N (0.001%).

B-3.8.1.7 ***Sulfato*** (USP XXII - 221)
Una porción de 10 g presenta no más sulfato que el correspondiente a 0.20 mL de ácido sulfúrico 0.020N (aproximadamente 0.002%).

B-3.8.1.8 ***Arsénico,*** Método I (USP XXII - 211)
1.5 ppm.

B-3.8.1.9 ***Metales pesados*** (USP XXII - 231)
Mezclar 4.0 g con 2 mL de ácido clorhídrico 0.1N y diluir con agua a 25 mL: el límite es 5 ppm.

B-3.8.1.10 ***Compuestos clorados***
Pesar exactamente 5 g en un balón de 100 mL seco, agregar 15 mL de morfolina, y conectar el balón mediante una junta esmerilada a un condensador de reflujo. Continuar el reflujo en forma suave durante 3 horas. Enjuagar el condensador con 10 mL de agua, recibiendo el lavado en el balón, y acidificando, con precaución, con ácido nítrico. Transferir la solución a un tubo de comparación adecuado, agregar 0.50 mL de nitrato de plata 0.10N, diluir con agua hasta 50.0 mL y mezclar: la turbidez no es mayor que la de un blanco al que se le agregó 0.20 mL de ácido clorhídrico 0.020N, omitiendo el reflujo (0.003% de Cl).

B-3.8.1.11 ***Acidos grasos y ésteres***
Mezclar 50 g con 50 mL de agua recientemente hervida y 5 mL de hidróxido de sodio 0.5N SV, hervir la mezcla 5 minutos, enfriar, agregar fenolftaleína SR, y titular el exceso de álcali con ácido clorhídrico 0.5N SV. Realizar un blanco: no se consume más de 1 mL de hidróxido de sodio 0.5N).

B-3.8.1.12 ***Valoración***

Solución de periodato de sodio: Disolver 60 g de metaperiodato de sodio en agua, que contenga 120 mL de ácido sulfúrico 0.1N, y llevar a 1000mL. No calentar para disolver el periodato. Si la solución no está clara, filtrar a través de un filtro de vidrio fritado.

Guardar la solución en un recipiente que lo proteja de la luz, con tapón de vidrio. Verificar la solución de la siguiente manera: pipetear 10 mL en un matraz volumétrico de 250 mL, diluir con agua hasta volumen y mezclar. Agregar con una pipeta 50 mL de la solución de periodato diluida a

unos 550 mg de glicerina disueltos en 50 mL de agua. Como blanco, pipetear 50 mL de la solución en un matraz que contiene 50 mL de agua. Dejar descansar las soluciones 30 minutos, luego agregar a cada una 5 mL de ácido clorhídrico y 10 mL de ioduro de potasio SR, y rotar para mezclar. Dejar descansar 5 minutos, agregar 100 mL de agua y titular con tiosulfato de sodio 0.1N agitando continuamente y agregando 3 mL de almidón SR a medida que se acerca el punto final. La relación entre el volumen de tiosulfato de sodio 0.1N requerido para la mezcla glicerina-periodato respecto del requerido para el blanco, debería estar entre 0.750 y 0.765.

Procedimiento: Transferir aproximadamente 400 mg de glicerina, exactamente pesados, a un vaso de 600 mL, diluir con 50 mL de agua, agregar azul de bromotimol SR, y acidificar con ácido sulfúrico 0.2N hasta un verde definido o amarillo verdoso. Neutralizar con hidróxido de sodio 0.05N hasta un punto final azul definido, sin color verde. Preparar un blanco conteniendo 50 mL de agua, y neutralizar de la misma manera.

Pipetear 50 mL de la solución de periodato de sodio en cada vaso, mezclar por agitación suave, cubrir con vidrio de reloj y dejar descansar 30 minutos a temperatura ambiente (no superior a los 35 °C) en la oscuridad o con luz tenue. Agregar 10 mL de una mezcla de volúmenes iguales de etilenglicol y agua, dejar descansar 20 minutos. Diluir cada solución con agua a aproximadamente 300 mL y titular con hidróxido de sodio 0.1N SV hasta un pH de 8.1 ± 0.1 para la muestra en ensayo y 6.5 ± 0.1 para el blanco, usando un pHmetro. Cada mL de hidróxido de sodio 0.1N, después de la corrección por el blanco, es equivalente a 9.210 mg de $C_3H_8O_3$.

B-3.9 Lactato de Sodio Solucion (RQ)

La solución de lactato de sodio es una solución acuosa que contiene no menos del 50.0%, en peso, de lactato monosódico. Contiene no menos del 98.0% y no más del 102.0% de la cantidad declarada de $C_3H_5NaO_3$.

B-3.9.1 **Especificaciones y procedimientos de control**

B-3.9.1.1 ***Envasado y conservación***
Conservar en recipientes de cierre perfecto.

B-3.9.1.2 ***Rotulado***
Rotular la solución para indicar su contenido en **lactato de sodio**.
B-3.9.1.3 ***Identificación***
Responde a los ensayos de **Sodio** y **Lactato** (USP XXII - 191).

B-3.9.1.4 ***pH*** (USP XXII - 791)
Entre 5.0 y 9.0.

B-3.9.1.5 ***Cloruro*** (USP XXII - 221)
Una porción, equivalente a 1 g de lactato de sodio, presenta no más cloruro que el correspondiente a 0.7 mL de una solución de ácido clorhídrico 0.020N (0.05%).

B-3.9.1.6 ***Citrato, oxalato, fosfato o tartrato***
Diluir 5 mL con agua recientemente hervida y enfriada, a 50 mL. A 4 mL de esta solución agregar hidróxido de amonio 6N o ácido clorhídrico 3N, si fuera necesario, para llevar el pH a un valor entre 7.3 y 7.7. Agregar 1 mL de cloruro de calcio SR, y calentar en un baño de agua hirviendo durante 5 minutos: la solución permanece clara.

B-3.9.1.7 ***Sulfato***
A 10 mL de una solución 1 en 100 agregar 2 gotas de ácido clorhídrico y 1 mL de cloruro de bario SR: no se produce turbidez.

B-3.9.1.8 ***Metales pesados,*** Método I (USP XXII - 231)
Diluir una cantidad de **solución** equivalente a 2.0 g de lactato de sodio, con ácido acético 1N hasta 25 mL: el límite es de 0.001%.

B-3.9.1.9 ***Azúcares***
A 10 mL de tartrato cúprico alcalino SR caliente agregar 5 gotas de **solución**: no se forma precipitado rojo.

B-3.9.1.10 ***Metanol y ésteres metílicos***

Solución de permanganato de potasio y ácido fosfórico - Disolver 3 g de permanganato de potasio en una mezcla de 15 mL de ácido fosfórico y 70 mL de agua. Diluir con agua hasta 100 mL.

Solución de ácido oxálico y ácido sulfúrico - Agregar, con precaución, 50 mL de ácido sulfúrico a 50 mL de agua, mezclar, enfriar, agregar 5 g de ácido oxálico y mezclar hasta disolución.

Preparación standard - Preparar una solución que contenga 10.0 mg de metanol en 100 mL de alcohol diluido 1 en 10.

Preparación de ensayo - Colocar 40.0 g en un balón, con tapón de vidrio, agregar 10 mL de agua, y agregar, con precaución, 30 mL de hidróxido de potasio 5N. Conectar un condensador al balón, y destilar por arrastre con vapor, recogiendo el destilado en un vaso adecuado de 100 mL, graduado, que contenga 10 mL de alcohol. Continuar la destilación hasta que el volumen en el vaso receptor alcance aproximadamente 95 mL, y diluir el destilado con agua hasta 100 mL.

Procedimiento - Transferir 10.0 mL de la preparación standard y de la preparación de ensayo a sendos matraces volumétricos de 25 mL, agregar a cada uno 5.0 mL de la solución de permanganato de potasio y ácido fosfórico y mezclar. Después de 15 minutos, agregar a cada uno, 2.0 mL de la solución de ácido oxálico y ácido sulfúrico, agitar con varilla de vidrio hasta que la solución quede incolora, agregar 5.0 mL de fucsina-ácido sulfuroso SR, y diluir con agua hasta volumen. Después de 2 horas, determinar al mismo tiempo las absorbancias de ambas soluciones en celdas de 1 cm a la longitud de onda de máxima absorvancia, aproximadamente 575 nm, con un espectrofotómetro apropiado, usando agua como blanco: la absorvancia de la solución de la preparación de ensayo no debe ser mayor que la de la preparación standard (0.025%).

B-3.9.1.11 ***Valoración***
Pesar exactamente en un matraz apropiado, un volumen de la **solución de lactato de sodio**, equivalente a aproximadamente 300 mg de lactato de sodio, agregar 60 mL de una mezcla 1 en 5 de anhídrido acético en ácido acético glacial, mezclar, y dejar descansar 20 minutos. Titular con ácido perclórico SV 0.1N, determinando el punto final potenciometricamente. Realizar la determinación de un blanco, y hacer cualquier corrección que fuera necesaria. Cada mL de ácido perclórico 0.1N es equivalente a 11.21 mg de $C_3H_5NaO_3$.

B-3.10 Hidroxido de Sodio (RQ)

NaOH 40.00
Hidróxido de sodio

El hidróxido de sodio contiene no menos del 95.0% y no más del 100.5% de álcali total, calculado como NaOH, incluyendo no más del 3.0% de Na_2CO_3.
Precaución: Tener sumo cuidado en el manipuleo de hidróxido de sodio ya que rápidamente destruye los tejidos.

B-3.10.1 **Especificaciones y procedimientos de control**

B-3.10.1.1 ***Envasado y conservación***
Conservar en recipientes de cierre perfecto.

B-3.10.1.2 ***Identificación***
Una solución 1 en 25 responde a los ensayos para **Sodio** (USP XXII - 191).

B-3.10.1.3 ***Sustancias insolubles y materia orgánica***
Una solución 1 en 20 es total, clara e incolora a ligeramente coloreada.

B-3.10.1.4 ***Potasio***
Acidificar 5 mL de una solución 1 en 20 con ácido acético 6N, agregar luego 5 gotas de cobaltinitrito de sodio SR: no se forma precipitado.

B-3.10.1.5 ***Metales pesados*** (USP XXII - 231)
Disolver 0.67 g en una mezcla de 5 mL de agua y 7 mL de ácido clorhídrico 3N. Calentar hasta ebullición, enfriar y diluir con agua a 25 mL: el límite es 0.003%.

B-3.10.1.6 ***Valoración***
Disolver aproximadamente 1.5 g de hidróxido de sodio, exactamente pesados, en aproximadamente 40 mL de agua decarbonatada. Enfriar la solución a temperatura ambiente, agregar fenolftaleína SR, y titular con ácido sulfúrico 1N SV.
Al desaparecer el color rosa del indicador, anotar el volumen de solución ácida requerido, agregar naranja de metilo SR, y continuar la titulación hasta color rosa persistente. Cada mL de ácido sulfúrico 1N es equivalente a 40.00 mg de álcali total, calculado como NaOH, y cada mL de ácido consumido en la titulación con naranja de metilo es equivalente a 106.0 mg de Na_2CO_3.

B-3.11 Acido Citrico (RQ)

$C_6H_8O_7$ 192.12
Acido 2-hidroxi-1,2,3-propantricarboxílico
Acido cítrico
Monohidrato 210.14

El ácido cítrico es anhidro o contiene una molécula de agua de hidratación. Contiene no menos del 99.5% y no más de 100.5% de $C_6H_8O_7$, calculado en base anhidra.

B-3.11.1 **Especificaciones y procedimientos de control**

B-3.11.1.1 ***Envasado y conservación***
Conservar en recipientes de cierre perfecto.

B-3.11.1.2 ***Rotulado***
Rotularlo para indicar si es anhidro o está hidratado.

B-3.11.1.3 ***Identificación***
Una solución responde a los ensayos para **Citrato** (USP XXII - 191).

B-3.11.1.4 ***Agua,*** Método I (USP XXII - 921)
No más del 0.5% (forma anhidra) y no más del 8.98% (forma hidratada).

B-3.11.1.5 ***Residuo por incineración*** (USP XXII - 281)
No más del 0.05%.

B-3.11.1.6 ***Oxalato***
Neutralizar 10 mL de una solución 1 en 10 con hidróxido de amonio 6N, agregar 5 gotas de ácido clorhídrico 3N, enfriar, y agregar 2 mL de cloruro de calcio SR: no se produce turbidez.

B-3.11.1.7 ***Sulfato***
A 10 mL de una solución 1 en 100 agregar 1 mL de cloruro de bario SR al que se le agregó 1 gota de ácido clorhídrico: no se produce turbidez.

B-3.11.1.8 ***Arsénico,*** Método I (USP XXII - 211)
3 ppm.

B-3.11.1.9 ***Metales pesados*** (USP XXII - 231)
0.001%.

B-3.11.1.10 ***Sustancias rápidamente carbonizables***
Transferir 1.0 g, pulverizado para el ensayo, a un tubo de ensayo de 22 x 175 mm previamente enjuagado con 10 mL de ácido sulfúrico SR y dejado escurrir durante 10 minutos. Agregar 10 mL de ácido sulfúrico SR, agitar hasta disolución completa, y sumergirlo en un baño de agua a 90 ± 1°C durante 60 ± 0.5 minutos, manteniendo el nivel de ácido por debajo del nivel de agua durante todo el tiempo. Enfriar el tubo en agua corriente, y transferir el ácido a un tubo para comparación de color: el color del ácido no es más oscuro que el de un volumen similar de líquido de comparación de la siguiente composición: 0.5 partes de cloruro cobaltoso SC y 4.5 partes de cloruro férrico SC, en un tubo de comparación, observándose los tubos verticalmente contra un fondo blanco.

B-3.11.1.11 ***Valoración***
Colocar alrededor de 3 g de ácido cítrico en un recipiente tarado, y pesar exactamente. Disolver en 40 mL de agua, agregar fenolftaleína SR, y titular con hidróxido de sodio 1N SV. Cada mL de hidróxido de sodio 1N es equivalente a 64.04 mg de $C_6H_8O_7$.

B-3.12 Acido Lactico (RQ)

Acido 2-hidroxi-propanoico
Acido láctico

El ácido láctico es una mezcla de ácido láctico ($C_3H_6O_3$) y de lactato de ácido láctico ($C_6H_{10}O_5$) equivalente a un total de no menos del 85.0% y no más del 90.0%, en peso, de $C_3H_6O_3$. Se obtiene por fermentación láctica de azúcares o se prepara sinteticamente. El ácido láctico obtenido por fermentación de azúcares es levorotatorio, mientras que el preparado sintéticamente es racémico. (Nota: el ácido láctico preparado por fermentación se hace dextrorotatorio por dilución, que hidroliza el L(-) lactato de ácido láctico a L(+) ácido láctico).

B-3.12.1 **Especificaciones y procedimientos de control**

B-3.12.1.1 ***Envasado y conservación***
Conservar en recipientes de cierre perfecto.

B-3.12.1.2 ***Rotulado***
Rotularlo para indicar si es levorotatorio o racémico.

B-3.12.1.3 ***Identificación***
Responde a los ensayos de lactato (USP XXII - 191).

B-3.12.1.4 ***Rotación específica*** (USP XXII - 781)
Entre -0.05° y +0.05°, para ácido láctico racémico.

B-3.12.1.5 ***Residuo por incineración*** (USP XXII - 281)
No más de 3 mg, de una porción de 5 mL (0.05%).

B-3.12.1.6 ***Azúcares***
A 10 mL de tartrato cúprico alcalino SR caliente, agregar 5 gotas de ácido láctico: no se forma precipitado rojo.

B-3.12.1.7 ***Cloruro***
A 10 mL de una solución 1 en 100 acidificada con ácido nítrico, agregar unas pocas gotas de nitrato de plata SR: no se produce opalescencia inmediatamente.

B-3.12.1.8 ***Acido cítrico, oxálico, fosfórico o tartárico***
A 10 mL de una solución 1 en 10 agregar 40 mL de hidróxido de calcio SR, y hervir durante 2 minutos: no se produce turbidez.

B-3.12.1.9 ***Sulfato***
A 10 mL de una solución 1 en 100 agregar 2 gotas de ácido clorhídrico y 1 mL de cloruro de bario SR: no se produce turbidez.

B-3.12.1.10 ***Metales pesados,*** Método II (USP XXII - 231)
0.001%.

B-3.12.1.11 ***Sustancias rápidamente carbonizables***
Enjuagar un tubo con ácido sulfúrico SR, y dejarlo escurrir durante 10 minutos. Agregar 5 mL de ácido sulfúrico SR al tubo de ensayo, cubrir cuidadosamente con 5 mL de ácido láctico y mantener el tubo a una temperatura de 15 °C: no se desarrolla color oscuro en la interfase de los dos ácidos dentro de los 15 minutos.

B-3.12.1.12 ***Valoración***
A Aproximadamente 2.5 mL de ácido láctico exactamente pesados en un recipiente de 250 mL tarado, agregar 50.0 mL de hidróxido de sodio 1N SV, y hervir la mezcla durante 20 minutos. Agregar fenolftaleína SR, y titular el exceso de álcali en la solución caliente con ácido sulfúrico 1N SV. Realizar un blanco. Cada mL de hidróxido de sodio 1N es equivalente a 90.08 mg de $C_3H_6O_3$.

B-3.13 DEXTRAN 40 - (RQ)

Dextrán 40 es un producto obtenido por descomposición parcial del polisacárido, que es producido por fermentación de sacarosa con *Leuconostoc mesenteroides* Van Tieghem (*Lactobacillaceae*), y su peso molecular promedio es de aproximadamente 40000.
Dextrán 40 se presenta como un polvo blanco, amorfo e higroscópico. Es inodoro e insípido. Se disuelve gradualmente en agua. Es completamente soluble en agua caliente, y practicamente insoluble en metanol, en etanol y en acetona.

B-3.13.1 **Especificaciones y procedimientos de control**

B-3.13.1.1 ***Conservación***
Conservar en recipientes de cierre perfecto.

B-3.13.1.2 ***pH***
La solución de dextrán 40 1 en 10 está entre 5.0 y 7.0.

B-3.13.1.3 ***Identificación***
A 1 mL de una solución de dextrán 40 1 en 3000, agregar 2 mL de antrona SR: aparece un color azul verdoso, que se torna gradualmente azul verdoso oscuro. Entonces, agregar a esta solución 1 mL de ácido sulfúrico diluído 1 en 2 ó 1 mL de ácido acético glacial: la solución no cambia de color.

B-3.13.1.4 ***Rotación específica***
+193.0 - +201.0° calculado sobre base anhidra, y determinado en una solución acuosa que contenga 3 g de dextrán 40 en 50 mL.

B-3.13.1.5 ***Claridad y color de la solución***
Disolver 1.0 g de dextrán 40 en 10 mL de agua por calentamiento: la solución es incolora y clara.

B-3.13.1.6 ***Cloruro***
Realizar el ensayo con 2.0 g de dextrán 40. Preparar la solución control con 1.0 mL de ácido clorhídrico 0.01N: no más de 0.018%.

B-3.13.1.7 ***Metales pesados***
Proceder con 1.0 g de dextrán 40 de acuerdo al método 1, y realizar el ensayo. Preparar la solución control con 2.0 mL de solución standard de plomo: no más de 20 ppm.

B-3.13.1.8 ***Nitrógeno***
Pesar exactamente aproximadamente 2 g de dextrán 40, previamente desecado a 105 °C durante 6 horas, y realizar el ensayo según las indicaciones de *Determinación de nitrógeno*, donde se usan 10 mL de ácido sulfúrico para la descomposición, y luego se agregan 45 mL de una solución de hidróxido de sodio 2 en 5: la cantidad de nitrógeno no es más que 0.010%.

B-3.13.1.9 ***Sustancias reductoras***
Pesar exactamente 3.00 g de dextrán 40, previamente desecado a 105 °C durante 6 horas, disolverlo en agua para lograr exactamente 50 mL, y usar esta solución como solución de muestra. Separadamente, pesar exactamente 0.450 g de glucosa, previamente desecada a 105 °C durante 6 horas, disolverla en suficiente agua para alcanzar 500 mL exactamente y usar esta solución como solución control. Pipetear 5 mL tanto de la solución de muestra como de la solución control, agregar agua hasta exactamente 50 mL, respectivamente. Pipetear 5 mL de cada una de estas soluciones diluidas, agregar 5 mL de cobre alcalino SR, exactamente medido, y calentar 15 minutos en baño de agua. Enfriar, agregar 1 mL de una solución de ioduro de potasio 1 en 40 y 1.5 mL de ácido sulfúrico diluído, y titular con tiosulfato de sodio 0.005N (indicador: 2 mL de almidón SR).
El titulante consumido por la solución de muestra excede el consumido por la solución control.

B-3.13.1.10 ***Pérdida por desecación***
No más del 5% (1 g, 105 °C, 6 horas).

B-3.13.1.11 ***Residuo por incineración***
No más del 0.10% (1 g).

B-3.13.1.12 ***Viscosidad intrínseca***

B-3.13.1.12.1 ***Dextrán 40***
Pesar exactamente de 0.2 a 0.5 g de dextrán 40, previamente desecado a 105 °C durante 6 horas, disolver en suficiente agua hasta exactamentee 100 mL, y usar esta solución como solución de muestra. Realizar el ensayo con la solución de muestra y con agua como se explica en *Viscosidad* a 25 ± 0.1°: la viscosidad intrínseca, calculada a partir de la siguiente ecuación, debe estar entre 0.16 y 0.19.

$$\text{viscosidad intrínseca} = \frac{\ln \dfrac{\text{tiempo de escurrimiento (seg) de la solución muestra}}{\text{tiempo de escurrimiento (seg) del agua}}}{\text{Cantidad (g) de la muestra}}$$

B-3.13.1.12.2 ***Fracción de alto peso molecular***
Pesar exactamente alrededor de 6 g de dextrán 40, previamente desecado a 105 °C durante 6 horas, disolver en suficiente agua para alcanzar exactamente 100 mL, y transferir a un balón. Agregar lentamente suficiente metanol para precipitar del 7 al 10% de la muestra (usualmente 80 a 90 mL), a 25 ± 1 °C con agitación. Disolver el precipitado a 35 °C en baño de agua con agitación ocasional y dejarlo descansar más de 15 horas a 25 ± 1 °C. Separar el sobrenadante líquido por decantación, y calentar el precipitado de la capa inferior a sequedad en baño de agua. Secar el residuo a 105 °C durante 6 horas, y calcular la viscosidad intrínseca del residuo seco según se indica en B-3.13.1.12.1: el valor es no más de 0.27.

B-3.13.1.12.3 ***Fracción de bajo peso molecular***
Pesar exactamente alrededor de 6 g de dextrán 40, previamente desecado a 105 °C durante 6 horas, disolver en suficiente agua hasta alcanzar exactamente 100 mL y transferir a un balón. Agregar lentamente suficiente metanol para precipitar del 90 al 93% de la muestra (usualmente 115 a 135 mL) a 25 ± 1 °C con agitación, centrifugar a 25 °C, y evaporar el sobrenadante líquido a sequedad en baño de agua. Desecar el residuo a 105 °C durante 6 horas, y calcular la viscosidad intrínseca del residuo seco según se indica en B-3.13.1.12.1: el valor es no menos de 0.09.

B-3.13.1.13 ***Antigenicidad***
Disolver 10.0 g de dextrán 40 en solución isotónica de cloruro de sodio para alcanzar 100 mL, y esterilizar. Con esta solución proceder según se indica en antigenicidad en dextrán 40 inyectable.

B-3.13.1.14 ***Piretógenos***
Disolver 10.0 g de dextrán 40 en solución isotónica de cloruro de sodio hasta 100 mL, y realizar el ensayo: esta solución cumple los requerimientos del ensayo de piretógenos.

B-3.14 DEXTRAN 70 (RQ)

Dextrán 70 es un producto obtenido por descomposición parcial del polisacárido, que es producido por fermentación de sacarosa con *Leuconostoc mesenteroides* Van Tieghem (*Lactobacillaceae*), y su peso molecular promedio es aproximadamente 70000.
Dextrán 70 se presenta como un polvo blanco, amorfo e higroscópico. Es inodoro e insípido.Se disuelve gradualmente en agua. Es totalmente soluble en agua caliente, y practicamente insoluble en metanol, en etanol y en acetona.

B-3.14.1 **Especificaciones y procedimientos de control**

B-3.14.1.1 ***Conservación***
Conservar en recipientes de cierre perfecto.

B-3.14.1.2 ***pH***
La solución de dextrán 70 3 en 50 está entre 5.0 y 7.0.

B-3.14.1.3 ***Identificación***
Proceder como se indica en la identificación de dextrán 40.

B-3.14.1.4 ***Rotación específica***
+193.0 - +201.0° calculado sobre base anhidra, y determinado en una solución que contenga 3 g de dextrán 70 en 50 mL.

B-3.14.1.5 ***Claridad y color de la solución***
Disolver 1.0 g de dextrán 70 en 10 mL de agua con calor: la solución es incolora y clara.

B-3.14.1.6 ***Cloruro***
Realizar el ensayo con 2.0 g de dextrán 70. Preparar la solución control con 1.0 mL de ácido clorhídrico 0.01N: no más de 0.018%.

B-3.14.1.7 ***Metales pesados***
Proceder con 1.0 g de dextrán 70 de acuerdo al Método I y realizar el ensayo. Preparar la solución control con 2.0 mL de solución standard de plomo: no más de 20 ppm.

B-3.14.1.8 ***Nitrógeno***
Pesar exactamente aproximadamente 2 g de dextrán 70, previamente desecado a 105 °C durante 6 horas, y realizar el ensayo según las indicaciones de Determinación de Nitrógeno, donde se usan 10 mL de ácido sulfúrico para la descomposición, y se agregan 45 mL de una solución de hidróxido de sodio 2 en 5: la cantidad de nitrógeno no es más que 0.010%.

B-3.14.1.9 ***Sustancias reductoras***
Pesar exactamente 3.00 g de dextrán 70, previamente desecado a 105 °C durante 6 horas, disolverlo en agua para lograr exactamente 50 mL, y usar esta solución como solución de muestra. Separadamente, pesar exactamente 0.300 g de glucosa, previamente desecada a 105 °C durante 6 horas, disolverla en suficiente agua para alcanzar 500 mL exactamente y usar esta solución como solución control. Pipetear 5 mL tanto de la solución de muestra como de la solución control, y agregar agua hasta exactamente 50 mL, respectivamente. Pipetear 5 mL de cada una de estas soluciones diluídas, agregar 5 mL de cobre alcalino SR, exactamente medido, y calentar 15 minutos en baño de agua. Enfriar, agregar 1 mL de una solución de ioduro de potasio 1 en 40 y 1:5 mL de ácido sulfúrico diluído, titular con tiosulfato de sodio 0.005N (indicador: 2 mL de almidón SR).
El titulante consumido por la solución de muestra excede el consumido por la solución control.

B-3.14.1.10 ***Pérdida por desecación***
No más del 5.0% (1 g, 105 °C, 6 horas).

B-3.14.1.11 ***Residuo por incineración***
No más de 0.10% (1 g).

B-3.14.1.12 ***Viscosidad intrínseca***

B-3.14.1.12.1 ***Dextrán 70***
Pesar exactamente de 0.2 a 0.5 g de dextrán 70, previamente desecado a 105°C durante 6 horas, disolverlo en suficiente agua hasta exactamente 100 mL, y usar esta solución como solución muestra. Realizar el ensayo con la solución de muestra y con agua como se explica en **viscosidad** a 25 ± 0.1 °C: la viscosidad intrínseca, calculada a partir de la siguiente ecuación, debe estar entre 0.21 y 0.26.

$$\text{viscosidad intrínseca} = \frac{\ln \dfrac{\text{tiempo de escurrimiento (seg) de la solución muestra}}{\text{tiempo de escurrimiento (seg) del agua}}}{\text{Cantidad (g) de la muestra}}$$

B-3.14.1.12.2 ***Fracción de alto peso molecular***
Pesar exactamante alrededor de 6 g de dextrán 70, previamente desecado a 105°C durante 6 horas, disolver en suficiente agua para alcanzar exactamente 100 mL, y transferir a un balón. Agregar lentamente suficiente metanol para precipitar del 7% al 10% de la muestra (usualmente 75 a 85 mL), a 25 ± 1°C con agitación. Disolver el precipitado en baño de agua a 35°C con agitación ocasional y dejarlo descansar más de 15 horas a 25 ± 1°C. Separar el sobrenadante líquido por decantación y calentar el precipitado de la capa inferior a sequedad en baño de agua. Secar el residuo a 105°C durante 6 horas, y calcular la viscosidad intrínseca del residuo seco según se indica en 3.14.1.12.1: el valor es no más de 0.35.

B-3.14.1.12.3 ***Fracción de bajo peso molecular***
Pesar exactamente alrededor de 6 g de dextrán 70, previamente desecado a 105 °C durante 6 horas, disolver en suficiente agua hasta alcanzar exactamente 100 mL, y transferir a un balón. Agregar lentamente suficiente metanol para precipitar del 90 al 93% de la muestra (usualmente 110 a 130 mL) a 25 ± 1°C con agitación, centrifugar a 25°C, y evaporar el sobrenadante líquido a sequedad en baño de agua. Desecar el residuo a 105 °C durante 6 horas, y calcular la viscosidad intrínseca del residuo seco según se indica en 3.14.1.12.1: el valor es no menos de 0.10.

B-3.14.1.13 ***Antigenicidad***
Disolver 6.0 g de dextrán 70 en solución isotónica de cloruro de sodio para alcanzar 100 mL, y esterilizar. Con esta solución, proceder según se indica en antigenicidad en dextrán 40 inyectable.

B-3.14.1.14 ***Piretógenos***
Disolver 6.0 g de dextrán 70 en solución isotónica de cloruro de sodio hasta 100 mL, realizar el ensayo: esta solución cumple los requerimientos del ensayo de piretógenos.

B-3.15 MANITOL (RQ)

$C_6H_{14}O_6$ 182.17
Manita

El manitol es un alcohol hexahidroxilado derivado de la manosa que contiene no menos de 98 por ciento de $C_6H_{14}O_6$, calculado para la sustancia desecada.
Es un polvo cristalino, blanco, inodoro y con sabor dulzaino. Soluble en 6 partes de agua destilada; poco soluble en alcohol; insoluble en éter.

B-3.15.1 **Especificaciones y procedimientos de control**

B-3.15.1.1 ***Conservación***
Conservar en recipientes de cierre perfecto.

B-3.15.1.2 ***Identificación***
a) En un tubo de ensayo que contiene 1 mililitro de solución saturada de manitol, añádanse 5 gotas de solución de cloruro férrico SR. En otro tubo de ensayo que contiene 1 mL de solución de cloruro férrico SR, añádanse 5 gotas de agua destilada. Añádanse a cada tubo, cinco gotas de solución concentrada de hidróxido de sodio SR: en el tubo sin manitol deberá formarse un precipitado pardo de hidróxido de hierro, mientras que en el tubo que contiene manitol se formará un precipitado amarillo. Agítense los tubos fuertemente; deberá obtenerse una solución límpida en el

tubo con manitol, en tanto que el precipitado persistirá en el otro tubo. La adición ulterior de solución concentrada de hidróxido de sodio SR, no deberá producir precipitación en el tubo con manitol, pero sí una nueva precipitación en el otro tubo.

b) En un tubo de ensayo colóquese alrededor de 0.5 g de manitol y agréguense 3 mL de anhídrido acético y 1 mL de piridina. Caliéntese la mezcla en un baño de María durante 15 minutos o hasta que se haya disuelto completamente, y caliéntese durante 5 minutos más. Enfríese; agréguense 20 mL de agua destilada, mézclese y déjese en reposo durante 5 minutos. Recójase el precipitado en un crisol de vidrio con placa filtrante de vidrio poroso; el hexaacetato de manitol, así obtenido, después de secado con vacío a 60 °C durante 1 hora, deberá fundir entre 119 y 124°C.

B-3.15.1.3 ***Punto de fusión***
Entre 165 y 168 °C ablandándose a temperatura más baja.

B-3.15.1.4 ***Acidez***
Disuélvanse 5 g de manitol en 50 mL de agua destilada exenta de anhídrido carbónico: el líquido obtenido no deberá requerir para su neutralización más de 0.3 mL de solución 0.02N de hidróxido de sodio, usando solución de fenolftaleína SR como indicador.

B-3.15.1.5 ***Rotación específica***
El poder rotatorio específico a 20°C de una solución preparada agregando a 5 g de manitol 6.4 g de borato de sodio y cantidad suficiente de agua destilada hasta completar 45 mL; dejando en reposo durante 1 hora, agitando de cuando en cuando, y completando después hasta 50 mL con agua destilada: no deberá ser menor de +23° ni mayor de +24°.

B-3.15.1.6 ***Cloruro***
Una porción de 5 g de manitol deberá cumplir el ensayo para límite de cloruros.

B-3.15.1.7 ***Sulfato***
Una porción de 5 g de manitol deberá cumplir el ensayo para límite de sulfatos.

B-3.15.1.8 ***Azúcares reductores***
Disuélvase 0.2 g de manitol, en 2 ml de agua destilada; agréguense 5 mL de solución cupritartárica alcalina SR y caliéntese en baño de María durante 5 minutos: a lo sumo, no deberá formarse más que un precipitado muy escaso.

B-3.15.1.9 ***Pérdida por desecación***
Por desecación a 105°C durante 4 horas, no deberá perder más de 0.3% de su peso.

B-3.15.1.10 ***Residuo por incineración***
No deberá dejar más de 0.1% de residuo.

B-3.15.1.11 ***Arsénico*** Metodo II (USP XXII - 211)
2 ppm.

B-3.15.1.12 ***Valoración***
Pésese exactamente alrededor de 0.2 g de manitol previamente desecado y transfiérase a un matraz aforado de 250 mL; disuelvase en agua destilada y dilúyase con este disolvente hasta completar el volumen. Transfiéranse 5 mL de esa solución a otro matraz aforado de 250 mL y agréguense 50 mL del siguiente reactivo: mézclense 40 mL de ácido sulfúrico diluido 1 en 20) con 60 mL de solución de periodato de potasio 1 en 1000 acidificada con 3 a 5 gotas de ácido sulfúrico. Caliéntese la solución a baño de María durante 15 minutos; enfríese a temperatura ambiente y agréguense 1 g de ioduro de potasio. Déjese en reposo durante 5 minutos y valórese con solución 0.02N de tiosulfato de sodio, añadiendo solución de almidón SR en la proximidad del punto final. Repítase la valoración omitiendo el manitol: la diferencia entre las dos valoraciones representa la cantidad de solución 0.02N de tiosulfato de sodio requerida por el manitol.
Cada mL de solución 0.02N de tiosulfato de sodio equivale a 0.00036 g de $C_6H_{14}O_6$.

B-3.16 Bicarbonato de Sodio (RQ)

CO_3HNa 84.01

Carbonato ácido de sodio
Carbonato monosódico

El bicarbonato de sodio contiene no menos de 99% de CO_3HNa, calculado para la sustancia desecada.
Es un polvo blanco o pequeños cristales opacos, monoclínicos; inodoros; con sabor salino y francamente alcalino.
Estable en el aire seco, pero en el aire húmedo pierde poco a poco anhídrido carbónico, transformándose en carbonato neutro hidratado.
Soluble en 11 partes de agua destilada; insoluble en alcohol.

B-3.16.1 **Especificaciones y procedimientos de control**

B-3.16.1.1 ***Conservación***
Conservar en recipientes de cierre perfecto.

B-3.16.1.2 ***Identificación***
La solución de bicarbonato de sodio deberá responder a los ensayos para **bicarbonato** y para **sodio**.

B-3.16.1.3 ***pH***
El pH de una solución bicarbonato de sodio al 1% P/V recientemente preparada, no deberá ser mayor de 8.6.

B-3.16.1.4 ***Aluminio, calcio y materias insolubles***
Hiérvanse 10 g de bicarbonato de sodio con 50 mL de agua destilada y 20 mL de amoníaco diluido SR; fíltrese; séquese y calcínese el residuo insoluble: el residuo obtenido no deberá pesar más de 0.001 gramo.

B-3.16.1.5 ***Carbonato***
Disuelvanse 1 g de bicarbonato de sodio, sin agitar, en 20 mL de agua destilada a una temperatura no mayor de 15 °C, y agréguense 2 mL de solución 0.1N de ácido clorhídrico y dos gotas de solución de fenolftaleína SR: la mezcla no deberá tomar inmediatamente un tinte rosado.

B-3.16.1.6 ***Potasio***
Disuélvanse 2 g de bicarbonato de sodio en unos 15 mL de agua destilada; agréguense 3 mL de ácido clorhídrico y evapórese la mezcla hasta sequedad; caliéntese el residuo a 120 °C durante media hora y disuélvase en 10 mL de agua destilada. A 5 mL de esta solución, agréguense 5 mL de solución de nitrito cobáltico sódico SR y 10 mL de alcohol: de producirse una turbiedad dentro de la media hora, no deberá exceder a la producida en una solución testigo que contiene el residuo de evaporación de 0.1 mg de potasio y 3 mL de ácido clorhídrico.

B-3.16.1.7 ***Cloruro***
Una porción de 2.5 g de bicarbonato de sodio, disuelta en agua destilada adicionada de 2 mL de ácido nítrico, deberá cumplir el ensayo para límite de cloruros.

B-3.16.1.8 ***Sulfato***
Una porción de 1 g de bicarbonato de sodio, disuelta en agua destilada adicionada de 6 mL de ácido clorhídrico diluido SR, deberá cumplir el ensayo para límite de sulfatos.

B-3.16.1.9 ***Hierro***
Una porción de 2.5 g de bicarbonato de sodio disuelta en una mezcla de 20 mL de agua destilada y 4 mL de ácido clorhídrico, y diluida con agua destilada hasta completar 40 mL, deberá cumplir el ensayo para límite de hierro.

B-3.16.1.10 ***Sales de amonio***
Caliéntese 1 g de bicarbonato de sodio con 10 mL de solución de hidróxido de sodio SR: no deberán desprenderse vapores de amoníaco.

B-3.16.1.11 ***Metales pesados***
Mézclense 2 g de bicarbonato de sodio con 5 mL de agua destilada y 9.5 mL de ácido clorhídrico diluido SR; hiérvase en baño de María durante 1 minuto; añádase una gota de solución de fenolftaleína SR y agréguese, gota a gota, amoníaco diluido SR hasta que la solución adquiera un tinte ligeramente rosado; enfríese; agréguense 2 mL de ácido acético diluido SR y cantidad suficiente de agua destilada hasta completar 25 mL: el límite de metales pesados, utilizando un testigo preparado con la solución tipo de plomo, es 5 ppm.

B-3.16.1.12 ***Pérdida por desecación***
Por desecación durante 4 horas, en presencia de gel de sílice, una porción de unos 4 g de bicarbonato de sodio exactamente pesada, no deberá perder más de 0.25% de su peso.

B-3.16.1.13 ***Arsénico*** Metodo I (USP XXII - 211)
Límite 2 ppm.

B-3.16.1.14 ***Valoración***
Pésense exactamente alrededor de 3 g de bicarbonato de sodio previamente desecado; disuélvanse en 25 mL de agua destilada y valórese con solución 1N de ácido sulfúrico, usando solución de anaranjado de metilo SR como indicador.
Cada mililitro de solución 1N de ácido sulfúrico equivale a 0.0840 gramo de CO_3HNa.

B-3.17 Sorbitol (RQ)

$C_6H_{14}O_6$ 182.17

D-Glucitol

El sorbitol contiene no menos del 91% y no más del 100.5% de $C_6H_{14}O_6$ calculado en base seca. Puede contener pequeñas cantidades de otros alcoholes polihídricos.

B-3.17.1 **Especificaciones y procedimientos de control**

B-3.17.1.1 ***Envasado y conservación***
Conservar en recipientes bien cerrados.

B-3.17.1.2 ***Identificación***
Una solución de 5 g en alrededor de 4 mL responde al siguiente ensayo: Tomar 6 mL y agregarle 6 mL de metanal, 1 mL de benzaldehído y 1 mL de ácido clorhídrico y agitar mecanicamente hasta la aparición de cristales. Filtrar con vacío, disolver los cristales en 20 mL de agua en ebullición conteniendo 1 g de bicarbonato de sodio. Filtrar en caliente, enfriar el filtrado, filtrar con vacío, lavar con 5 mL de una mezcla de partes iguales de metanol y agua y secar con aire. El derivado monobencilidensorbitol así obtenido funde a 174-179°C.

B-3.17.1.3 ***Agua***, Método I (USP XXII-921)
No más de 1.0%.

B-3.17.1.4 ***Residuo por incineración*** (USP XXII-281)
No más de 0.1%.

B-3.17.1.5 ***Cloruro*** (USP XXII-221)
Una porción de 1.5 g presenta no más cloruro que el correspondiente a 0.10 mL de ácido clorhídrico 0.02N (0.0050%).

B-3.17.1.6 ***Sulfato*** (USP XXII-221)
Una porción de 1.0 g presenta no más sulfato que el correspondiente a 0.10 mL de ácido sulfúrico 0.0020N (0.0025%).

B-3.17.1.7 ***Arsénico***, Método II (USP XXII-211)
Límite 3 ppm.

B-3.17.1.8 ***Metales pesados*** (USP XXII-231)
Disolver 2.0 g en 25 mL de agua: el límite es 0.001%.

B-3.17.1.9 ***Azúcares reductores***
Transferir 7 g, exactamente pesados, a un vaso de 400 mL con la ayuda de 35 mL de agua y mezclar. Agregar 50 mL de tartrato cúprico alcalino SR, cubrir el vaso, calentar la mezcla a una velocidad tal que comience a hervir en 4 minutos y hervir por 2 minutos, midiendo el tiempo exactamente. Recoger el óxido cuproso precipitado en un crisol filtrante tarado, previamente lavado con agua caliente, alcohol y éter y luego secado a 105°C por 30 minutos.
Lavar el óxido cuproso en el filtro con agua caliente, luego con 10 mL de alcohol, y finalmente con 10 mL de eter, y secar a 105°C durante 30 minutos: el peso de óxido cuproso no debe exceder los 50 mg.

B-3.17.1.10 ***Valoración***
Fase movil: usar agua degasificada.
Solución de resolución: disolver Manitol y Sorbitol SR en agua para obtener una solución de concentración 4,8 mg/mL de cada uno.
Solución estandar: disolver una cantidad de Sorbitol SR pesada con precisión en agua, diluir cuantitativamente con agua para obtener una solución de concentración conocida de alrededor de 4.8 mg/mL.
Solución de ensayo: transferir alrededor de 0.24 g de Sorbitol, pesados con precisión a un matraz aforado de 50 mL, disolver en 10 mL de agua, llevar a volumen y mezclar.
Sistema cromatográfico: el cromatógrafo líquido está equipado con detector de índice de refracción que se mantiene a temperatura constante, y una columna de 7.8 mm x 30 cm que contiene resina de intercambio catiónico fuerte, consistente en un copolímero de estireno divinilbenceno entrecruzada, sulfonada, en la forma cálcica y de alrededor de 9 mm de diámetro.
La columna se mantiene a 30 +/- 2°C y el flujo es de alrededor de 0.2 mL/minuto. Realizar la cromatografía de la solución estandar y registrar las respectivas respuestas de los picos como se indica en Procedimiento. La desviación estandar relativa para inyecciones replicadas es no mayor de 2 %. De igual manera, realizar la cromatografía de la Solución de Resolución: la resolución, R, entre los picos de sorbitol y manitol es no menor que 2.0.
Procedimiento: inyectar separadamente volúmenes iguales (alrededor de 20 mL) de solución de ensayo y solución estandar, correr los cromatogramas, medir las respuestas de los picos mayoritarios. Calcular la cantidad, en mg, de $C_6H_{14}O_6$ en el Sorbitol con la fórmula:

$$50\,c\,(ru\ /\ rs)$$

donde **c** es la concentración, en mg/mL, de Sorbitol RS en la preparación estandar, y **ru** y **rs** son las respuestas de los picos obtenidas de la Solución de ensayo y la Solución Estandar respectivamente.

B-3.18 Gelatina (RQ)

Gelatina es un producto obtenido por hidrólisis parcial de colágeno, derivado de la piel, tejido conectivo blando y huesos de animales. La obtenida de un precursor por tratamiento ácido es denominada como tipo A, y por tratamiento alcalino tipo B.

B-3.18.1 **Especificaciones y procedimientos de control**

B-3.18.1.1 ***Envasado y conservación***
Conservar en recipientes bien cerrados y en lugar seco.

B-3.18.1.2 ***Identificación***
A: Agregar a una solución (1 en 100) trinitrofenol SR o una solución de dicromato de potasio (1 en 15) previamente mezclada con un cuarto de su volumen con HCl 3 N: se forma un precipitado amarillo.
B:Agregar a una solución (1 en 5000) ácido tánico SR: se produce turbidez.

B-3.18.1.3 ***Límites microbianos***
Recuento de microorganismos aeróbicos totales viables menor a 10^3 por gramo. Ausencia de ***Salmonella*** y ***Escherichia coli*** en 10 gramos.*(Ensayos de contaminación microbiana Anexo L.6).*

B-3.18.1.4 ***Residuo por incineración*** (USP XXII-281)
Incinerar 5.0 g sin el uso de ácido sulfúrico, con la adición de 1.5 a 2.0 g de parafina para evitar pérdidas debido a hinchamiento. Luego llevar a cenizas en una mufla a 550°C por 15 a 20 horas: el peso del residuo no debe exceder 2.0%.

B-3.18.1.5 ***Olor y sustancias insolubles en agua***
Una solución caliente (1 en 40) está libre de cualquier olor desagradable y cuando se observa una capa de 2 cm de espesor es sólo levemente opalescente.

B-3.18.1.6 ***Dióxido de azufre***
Disolver 20.0 g en 150 mL de agua caliente en un balón de cuello alargado, agregar 5 mL de ácido fosfórico y 1 g de bicarbonato de sodio e inmediatamente conectarle un refrigerante (*Nota:* la formación excesiva de espuma se puede disminuir con unas pocas gotas de antiespumante).
Destilar 50 mL, recibiendo el destilado en 50 mL de iodo 0.1N. Acidificar el destilado con unas pocas gotas de ácido clorhídrico, agregar 2 mL de cloruro de bario SR, y calentar en baño María hasta que el líquido sea practicamente incoloro. El precipitado de sulfato de bario, si lo hubiera, una vez filtrado, lavado e incinerado, pesa no más de 3 mg, correspondiente a no más de 0.004% de dióxido de azufre. Deben hacerse correcciones por el sulfato que pudiera estar presente en 50 mL de iodo 0.1N.

B-3.18.1.7 ***Arsénico***, Método I (USP XXII-211)
Preparar la solución de ensayo como se indica a continuación. Mezclar 3.75 g con 10 mL de agua en el generador. Agregar 10 mL de ácido nítrico y 10 mL de ácido perclórico, mezclar, calentar cuidadosamente hasta la producción de humos intensos de ácido perclórico. Enfriar, lavar hacia abajo los laterales del generador con agua, agregar 10 mL de ácido nítrico y nuevamente calentar hasta humos intensos. Enfriar, lavar y nuevamente calentar hasta humos intensos. Si es necesario repetir la digestión, hasta obtener una solución clara. Enfriar, diluir con agua a 52 mL, agregar 3 mL de ácido clorhídrico: la solución resultante, sigue los requerimientos del ensayo, la adición de 20 mL de ácido sulfúrico 7N especificada en el procedimiento se omite.
El límite es 0.8 ppm.

B-3.18.1.8 ***Metales pesados*** (USP XXII-231)
Al residuo obtenido en el ensayo B-3.18.1.4 agregarle 2 mL de ácido clorhídrico y 0.5 mL de ácido nítrico y evaporar en baño María a sequedad. Agregarle al residuo 1 mL de ácido clorhídrico 1N y 15 mL de agua y calentar por unos minutos. Filtrar, lavar con agua hasta obtener 100 mL de filtrado. Diluir 8 mL de solución a 25 mL con agua.
El Límite es 0.005%.

B-4 REACTIVOS Y MÉTODOS GENERALES

B-4.1 **Soluciones SR**
Ver características, preparación y usos en: *"Test Solutions (TS)"* en USP XXII páginas 1786-1792.

B-4.2 **Soluciones SV**
Ver característica preparación y usos en: *"Volumetric Solutions (VS)"* en USP XXII páginas 1792-1798.

B-4.3 **Métodos generales**
Ver metodologías en: *"General Requirements for Tests and Assays"* en USP XXII páginas 1470-1623.

ANEXO C

RECIPIENTES DE VIDRIO PARA SOLUCIONES PARENTERALES DE GRAN VOLUMEN

CONTENIDO

C-1 OBJETIVO

Esta norma fija las condiciones relativas a los aspectos físicos y químicos de los recipientes de vidrio indicados específicamente para el envasado de Soluciones Parenterales de Gran Volumen (SPGV).

C-2 DEFINICIONES

Para los efectos de esta norma se adoptan las definiciones C.2.1 y C.2.2

C-2.1 **Vidrio Tipo I**

Vidrio borosilicato neutro, destinado a envasar medicamentos de uso parenteral.

C-2.2 **Vidrio Tipo II**

Vidrio sódico-cálcico tratado, generalmente usado para soluciones parenterales neutras o ácidas. Si se comprueba su estabilidad en relación a la solución envasada, podrá ser utilizado para preparaciones parenterales alcalinas.

C-3 CONDICIONES GENERALES

C-3.1 **De los frascos**

Los frascos deben ser acondicionados por el fabricante de la siguiente forma:
a) dispuestos en forma ordenada y con la boca hacia abajo
b) separados por paredes divisorias
c) cada embalaje debe contener un único producto y un único número de lote.

C-3.2 **De los embalajes**

Los embalajes que acondicionan los frascos deben ofrecer seguridad durante su transporte y almacenamiento, no permitir la entrada de contaminantes y obedecer a las siguientes recomendaciones:
a) estar en buen estado de conservación, es decir, sin deformaciones, rayaduras, manchas, humedad, o cuerpos extraños.
b) poseer resistencia suficiente para permitir la estiba y almacenamiento sin sufrir deformaciones.
c) estar identificados, individual y externamente con la siguiente información:
-identificación del recipiente y tipo de vidrio
-nombre del producto al que el frasco se destina (frasco impreso)
-volumen nominal
-cantidad de recipientes por embalaje
-poseer indicación de posicionamiento (flecha o símbolo)
-poseer indicación de altura máxima de estiba
-número de lote
-fecha de fabricación
-hombre del fabricante.
-código del recipiente (si es necesario).

C-4 CONDICIONES ESPECIFICAS

Los frascos de vidrio deben poseer las características y responder a los ensayos descriptos en C-4.1 a C-4.3. Los ensayos de C-4.1 y C-4.2 se realizarán en muestras tomadas por planes estadísticos de muestreo.

C-4.1 **Inspección visual**

Los frascos no deben presentar los siguientes defectos:

C-4.1.1 ***Defectos críticos* (RQ)**
a) texto impreso ilegible o con error de impresión.
b) escala volumétrica ilegible o errónea.
c) fragmentos o rebabas de vidrio adheridas o no a sus paredes (interna o externa).
d) contaminación por hongos en su interior.
e) manchas de la pared externa o interna, irremovibles en las condiciones normales de limpieza.
f) boca defectuosa (ovalización, estrangulamiento) que comprometa la hermeticidad del cierre.

C-4.1.2 ***Defectos mayores***
a) irregularidades de espesor.
b) deformación en el cuerpo o en el fondo del frasco.
c) inclusión de material no fundido.
d) fisura, rayadura o poro en las paredes del frasco.
e) burbujas de aire (mayores de 2 mm) en su pared.
f) cuello torcido, deformado o incompleto.

C-4.2 **Ensayos físicos (RQ)**

C-4.2.1 ***Dimensiones*: según las especificaciones del diseño patrón.**

C-4.2.2 ***Volumen***: dentro de un límite de tolerancia de ± 2% del declarado.

C-4.2.3 ***Choque térmico***: los frascos destinados a contener SPGV deben soportar una temperatura diferencial mínima de 42°C, según el procedimiento siguiente:
Sumergir completamente los frascos en un baño de agua a 20.0 ± 1.5°C, manteniéndolos hasta que la temperatura se estabilice.
Transferirlos inmediatamente a un baño de agua caliente a 65.0 ± 1.5°C, manteniéndolos completamente sumergidos durante 300 ± 10 seg. Sacarlos y volverlos a colocar en el baño de agua fría durante más de 15 segundos y menos de 1 minuto.
La capacidad de cada baño deberá ser como mínimo 4.2 L por cada 500 g de vidrio a ser ensayado.

C-4.2.4 ***Peso***: dentro de las tolerancias establecidas.

C-4.3 **Ensayos químicos (RQ)**

C-4.3.1 ***Ensayos de resistencia química o hidrolítica***
Determinan la resistencia del material, ya sea sobre el vidrio en polvo o sobre la superficie interna del recipiente de vidrio, al ataque por agua. El grado de ataque está determinado por la alcalinidad liberada hacia el medio en las condiciones especificadas y es extremadamente pequeño en los vidrios de mayor resistencia.
Los ensayos deben ser realizados en ambiente exento de humo y polvo.

C-4.3.1.1 *Ensayo sobre vidrio en polvo, para vidrio Tipo I*

Lavar cuidadosamente con agua para inyectables (conductividad no mayor de 0,15 µmho/cm a 25°C) 6 (seis) o más contenedores seleccionados al azar siguiendo un procedimiento de muestreo convenido.
Secarlos con una corriente de aire limpio y seco. Romper los contenedores en fragmentos de aproximadamente 25 mm. Dividir aproximadamente 100 g del vidrio así roto en tres porciones aproximadamente iguales, colocar una de esas porciones en el mortero especial, y moler el vidrio golpeando 3 o 4 veces con el martillo. Preparar los tamices de acero inoxidable de 20.3 cm (8") (N°20-850 µm-N°40-425 µm-N°50-300 µm), y vaciar el mortero en el tamiz N°20. Repetir la operación con las otras dos porciones restantes de vidrio, vaciando el mortero cada vez en el tamiz N°20. Agitar los tamices un breve tiempo, luegosacar el vidrio de los tamices N°20 y N°40, y moler y tamizar nuevamente como antes. Repetir nuevamente esta operación de molido y tamizado. Vaciar el recipiente colector, rearmar los tamices, y agitar en un agitador mecánico durante 5 minutos o a mano durante un tiempo equivalente. Transferir la porción retenida en el tamiz N°50, que debe pesar no menos de 10 g, a un recipiente cerrado, y almacenar en un desecador hasta ser usado para el ensayo.

Desparramar la muestra sobre un trozo de papel parafinado, y pasar un imán sobre la misma para retirar las partículas de hierro que pudieran pasar a la muestra durante el molido. Transferir la muestra a un erlenmeyer de vidrio resistente de 250 mL de capacidad, y lavarla con seis porciones de 30 mL de acetona, agitando cada vez aproximadamente durante 30 segundos, y decantando cuidadosamente la acetona. Luego del lavado, la muestra debe quedar libre de aglomeraciones de polvo de vidrio, y la superficie de los granos debe estar prácticamente libre de partículas finas adheridas. Secar el erlenmeyer y su contenido durante 20 minutos a 140°C, transferir los granos a un recipiente para pesar, y enfriar secado.
<u>Procedimiento</u>
Transferir 10.00 g de la muestra preparada, pesada exactamente, a un erlenmeyer de vidrio borosilicato de 250 mL de capacidad que haya sido previamente tratado con agua para inyectables en un baño a 90°C durante no menos de 24 horas o a 121°C durante 1 hora. Agregar 50.0 mL de agua para inyectables al erlenmeyer y a uno preparado del mismo modo que servirá de blanco. Tapar los erlenmeyer con tapones de vidrio borosilicato que hayan sido previamente tratados como los erlenmeyer, y que calcen bien en la boca de los mismos. Colocar los erlenmeyer en el autoclave, y cerrarlo perfectamente, dejando la válvula de purga abierta. Calentar hasta que salga vapor vigorosamente por la válvula, y continuar calentando durante 10 minutos. Cerrar la válvula, y ajustar la temperatura en 121°C, tardando de 19 a 23 minutos en llegar a la temperatura deseada. Mantener la temperatura a 121 ± 2.0°C durante 30 minutos, contando el tiempo a partir del momento de alcanzar esta temperatura. Reducir el calentamiento de modo que el autoclave se enfríe y llegue a presión atmosférica entre 38 y 46 minutos, venteándose adecuadamente para prevenir la formación de vacío. Enfriar rápidamente el erlenmayer con agua corriente, decantar y transferir el agua a un recipiente convenientemente limpio, y lavar el vidrio residual molido con cuatro porciones de 15 mL de agua para inyectables, transfiriendo el agua de lavado a la porción principal. Agregar 5 gotas de solución de rojo de metilo, y titular inmediatamente con solución de ácido sulfúrico 0.02 N usando una microbureta. Registrar el volumen de solución de ácido sulfúrico 0.02 N usada para neutralizar el extracto obtenido de 10 g de muestra, y corregir el blanco. El volumen utilizado no debe exceder lo indicado en la Tabla 1.

C-4.3.1.2 *Ensayo sobre recipientes de vidrio, para vidrio Tipo I y II*

Lavar cuidadosamente dos veces, 3 o más recipientes de vidrio seleccionados al azar, con agua para inyectables.

<u>Procedimiento</u>
Llenar cada recipiente hasta el 90% de su capacidad con agua para inyectables, y tapar los recipientes con papel aluminio previamente lavado con agua purificada. Colocar los recipientes en el autoclave y cerrarlo perfectamente, dejando la válvula de purga abierta. Calentar hasta que salga vapor vigorosamente por la válvula, y continuar calentando durante 10 minutos. Cerrar la válvula y ajustar la temperatura en 121°C, tardando de 19 a 23 minutos en llegar a la temperatura deseada. Mantener la temperatura a 121 ± 2,0°C durante 60 minutos, contando el tiempo a partir del momento de alcanzar esta temperatura. Reducir el calentamiento de modo que el autoclave se enfríe y llegue a la presión atmosférica entre 38 y 46 minutos, venteándose adecuadamente para prevenir la formación de vacío. Transferir el contenido de los recipientes en ensayo a un nuevo recipiente con capacidad suficiente.

Tomar una alícuota de 100 mL con una probeta y transferirla a un erlenmeyer de 250 mL de vidrio borosilicato. Agregar 5 gotas de solución de rojo de metilo, y titular aún caliente con solución de ácido sulfúrico 0.02 N. Completar la titulación dentro de los 60 minutos de abierto el autoclave. Registrar el volumen de solución de ácido sulfúrico 0.02 N usada para neutralizar el extracto de la muestra, y corregir con un blanco. El volumen no debe exceder lo indicado en la Tabla 1 según el tipo de vidrio en cuestión.

C-4.3.1.4 *Tabla 1: Tipos de vidrio y límites de los ensayos*

Tipo de vidrio	Descripción	Tipo de ensayo	Límites Capacidad(mL)	Volumen de H_2SO_4 0,02 N (mL)
I	Vidrio borosilicato neutro	C-4.3.1.1 C-4.3.1.2	Todas Todas	1,0 0,2
II	vidrio sódico cálcico tratado	C-4.3.1.2	mayor de 100	0,2

C-5 Criterio para la aceptación o rechazo

Los recipientes serán aceptados siempre que cumplan los requisitos obligatorios **(RQ)** de esta norma, caso contrario serán rechazados.

ANEXO D

RECIPIENTES PLASTICOS PARA SOLUCIONES PARENTERALES DE GRAN VOLUMEN

CONTENIDO

D-1 Objetivo

D-1.1 Esta Norma fija las condiciones exigibles relativas a los aspectos físicos, químicos y biológicos para los recipientes plásticos indicados específicamente para el envasado de Soluciones Parenterales de Gran Volumen (SPGV).

D-1.2 Las exigencias para los recipientes plásticos para Soluciones Parenterales de Gran Volumen son las siguientes:

a) Asegurar que la calidad de la solución parenteral se mantenga durante la vida útil del producto;
b) Posibilitar el envasado, la esterilización, el embalaje, el almacenamiento, el transporte, el manipuleo y la administración de la solución parenteral en forma segura y eficaz;
c) Evitar la contaminación microbiológica de la solución;
d) Evitar interacciones físicas, químicas o biológicas, entre el recipiente y la solución, que afecten la estabilidad de la preparación y que ocasionen problemas de toxicidad al usuario.
e) Asegurar compatibilidad funcional con los equipos de infusión.

D-2 Definiciones

A los efectos de esta Norma se adoptan las definiciones siguientes:

D-2.1 **Recipiente plástico**
Envase flexible o rígido de forma y capacidad variada.

D-2.1.1 ***Recipiente plástico vacío***
Recipiente listo, con inscripción, apropiado para contener SPGV.

D-2.1.2 ***Recipiente plástico lleno***
Recipiente conteniendo SPGV estéril y apirógena.

D-2.2 **Manufactura**
Todas las operaciones que intervienen en la producción del recipiente plástico.

D-2.3 **Fabricante**
Persona jurídica que realiza las operaciones de manufactura hasta la obtención del recipiente plástico.

D-2.4 **Materias Primas (RQ)**
Polímeros y aditivos para la fabricación de recipientes plásticos, que responden a los requisitos de la **Farmacopea Europea: "Materiales Plásticos usados para la fabricación de recipientes para uso parenteral y/o soluciones acuosas para infusiones intravenosas"** y **"Recipientes"**.
En el caso de las materias primas no incluidas en la Farmacopea Europea, su uso se someterá al acuerdo de los países integrantes del MERCOSUR.

D-2.5 **Agua para inyectables**
Agua para fabricación de SPGV conforme a los requisitos del Anexo B de este reglamento.

D-2.6 **Marcado**
Inscripción en el recipiente por el proceso de moldeo o por impresión.

D-2.7 **Volumen nominal**
Volumen previsto o declarado del recipiente.

D-3 Condiciones generales

D-3.1 **Generalidades. (RQ)**

Los recipientes plásticos deben reunir las siguientes condiciones según especificaciones que se detallan a continuación:
a) suficientemente transparentes o traslúcidos como para permitir una inspección visual del contenido contra la luz;
b) fabricados con materiales plásticos exentos de pigmentos y colorantes;
c) fácilmente vaciables sin insuflarles aire, y resistentes a la tracción y a la presión;
d) de paredes uniformes, sin fisuras, rayaduras, rebabas, burbujas de aire o materiales extraños;
e) compatibles con las SPGV durante el almacenamiento;
f) apirogénicos, atóxicos y relativamente impermeables al vapor de agua;
g) que puedan ser cerrados convenientemente, vacíos o llenos, a fin de evitar la contaminación de las SPGV;
h) provistos de un elemento resistente para la sustentación y una escala graduada de volumen.

D-3.2 **Manufactura**
La fabricación, almacenamiento y transporte de los recipientes plásticos, deben realizarse de acuerdo con las Buenas Prácticas de Manufactura y las siguientes exigencias:

a) La fabricación de recipientes se debe realizar en un área limpia.
b) La fabricación por laminación se debe realizar en un área de clase 10.000, o en un área clase 100.000 con un dispositivo de eliminación de partículas por electricidad estática, o sobre un flujo laminar clase 100.
c) El aire utilizado en las máquinas debe ser filtrado a través de filtros cuya porosidad no sea mayor que 0,45 μm

D-3.3 **Marcado**
El marcado de los recipientes debe seguir las especificaciones del fabricante de las SPGV y la escala graduada debe ser recalibrada cada vez que se rectifica el molde o se modifican los sistemas de impresión.

D-3.4 **Embalaje**
Los recipiente plásticos producidos deben ser inmediatamente acondicionados en sistemas cerrados, de forma tal que se cumplan las exigencias de este Reglamento Técnico.
Los recipientes plásticos cerrados, fabricados para terceros, deben acondicionarse en bolsas plásticas cerradas, con un espesor de 0,10 mm como mínimo, con protección externa adicional, por ejemplo: cajas de cartón o plástico, contenedores flexibles, bolsas de papel o plástico.
Cada pieza de embalaje debe ser identificada como mínimo, con la siguiente información:
a) capacidad nominal de los recipientes;
b) número de lote;
c) cantidad;
d) materia prima;
e) fecha de fabricación;
f) número de máquina o molde.

D-4 Condiciones específicas

La recepción y el control de las materias primas y de los recipientes plásticos elaborados por terceros deben ser realizados de acuerdo con los procedimientos establecidos por las Buenas Prácticas de Manufactura de SPGV (Anexo A).

D-4.1 **Requisitos Físicos**

D-4.1.1 ***Control Visual* (RQ)**
Los recipientes plásticos deben ser observados en cuanto a su aspecto general y no deben presentar:
a) fallas de soplado (fisuras, rayaduras, rebabas, escamas, burbujas);
b)inclusiones de materiales, internas y externas;
c) partículas extrañas;
d) sistemas de cierre deficientes;
e) falta de centrado y fallas internas (fisuras, rayaduras) de las paredes del pico, desde su base hasta el lugar de corte para su utilización;
f) falta de uniformidad de la unión del molde.

D-4.1.2 ***Soldadura del pico***
El cierre del pico, en las condiciones del proceso, debe garantizar un perfecto cierre del recipiente.

D-4.1.3 ***Distribución del material***
El recipiente plástico debe presentar paredes uniformes y con espesores que aseguren la resistencia a la penetración de microorganismos.

D-4.1.4 ***Transparencia***
El recipiente plástico debe tener una transparencia tal que posibilite la verificación contra la luz del aspecto y limpidez de la solución en él contenida, permitiendo la observación de partículas,turbidez o cambios de color de la solución.

D-4.1.5 ***Permeabilidad al vapor de agua.* (RQ)**
El recipiente plástico lleno con la solución parenteral, que puede conservarse también dentro de un envase protector externo herméticamente cerrado, no debe perder más del 2,5% de la masa al año a 28 °C y a 65% de humedad relativa.

D-4.1.6 ***Resistencia de la base del pico***
La base del pico debe ser resistente a movimientos de flexión sin producirse fisuras,rasgaduras o pinchaduras, aunque fueran superficiales.

D-4.1.7 ***Estanqueidad y resistencia a la temperatura y a la presión interna***
El recipiente plástico lleno debe soportar variaciones de temperatura y de presión sin pérdida de su estanqueidad.

D-4.1.8 ***Firmeza y estanqueidad de la conexión del pico del recipiente con el equipo***
El pico del recipiente plástico lleno debe permitir una perfecta conexión con la punta perforante del equipo de infusión, de modo que no exista vaciamiento y que la punta perforante permanezca asegurada cuando se la somete a tracción.

D-4.1.9 ***Resistencia del asa de sustentación***
El asa debe permitir la utilización del recipiente colgado, en las condiciones de uso y durante el tiempo de infusión de la solución, sin presentar señales de ruptura o deformación.

D-4.1.10 ***Resistencia al impacto***
Los recipientes llenos deben resistir el impacto sin presentar rotura, fisura o vaciamiento.

D-4.1.11 ***Estanqueidad del lugar de inoculación* (RQ)**
Si se ha previsto un lugar de inoculación en el recipiente plástico, éste debe permanecer estanco después de la punción y el retiro de la aguja.

D-4.1.12 ***Adherencia del rótulo (etiqueta)* (RQ)**
La etiqueta debe adherirse al recipiente de manera que no se separe durante la vida útil del producto. Deberá cumplir con el ensayo de adherencia.

D-4.1.13 ***Peso y dimensiones***
Los recipientes plásticos deben poseer un peso y dimensiones de acuerdo con las especificaciones y límites de tolerancia establecidas por el fabricante.

D-4.2 **Requisitos químicos (RQ)**
Los polímeros y los recipientes para envases de SPGV deben responder a los requisitos de la **Farmacopea Europea: "Materiales Plásticos usados para la fabricación de recipientes para uso parenteral y/o soluciones acuosas para infusiones intravenosas"** y **"Recipientes"**.

D-4.3 **Requisitos biológicos (RQ)**

D-4.3.1 ***Impermeabilidad a los microorganismos* (RQ)**
Después de su esterilización y durante el almacenamiento, el recipiente plástico debe garantizar la esterilidad de la solución en él contenida.

D-4.3.2 ***Toxicidad* (RQ)**
El recipiente plástico no debe liberar hacia la solución en él contenida, sustancias en cantidades capaces de ejercer efectos tóxicos.
Los componentes de adhesivos, de colas de los rótulos y de tintas de impresión, no deben atravesar las paredes del recipiente.

D-4.3.3 ***Sustancias piretógenas* (RQ)**
El recipiente plástico no debe liberar hacia la solución en él contenida sustancias capaces de ejercer efectos piretogénicos.

D-5 Métodos de ensayo de los recipientes plásticos

Los ensayos siguientes deberán realizarse sobre muestras obtenidas siguiendo un plan aceptable de muestreo. En cada caso deberá establecerse el criterio de aceptablidad y la tolerancia.

D-5.1 **Ensayos físicos**

D-5.1.1 ***Control visual* (RQ)**
Los envases examinados no deberán presentar a simple vista los defectos descriptos en D-4.1.1

D-5.1.2 ***Soldadura previa del pico***
Los picos de los recipientes plásticos llenos, deben ser cerrados simulando el procedimiento industrial, observando si existe una soldadura perfecta con cierre hermético del pico.

D-5.1.3 ***Distribución del material***
El espesor de las paredes debe medirse en las partes superior, media e inferior del recipiente plástico.

D-5.1.4 ***Transparencia***
Llenar un envase con un volumen igual a su capacidad nominal con solución opalescente primaria diluida 1 en 200 en el caso de envases de polietileno o polipropileno, 1 en 400 para otros envases. La turbidez de la suspensión debe ser perceptible cuando se observa a través del envase y se lo compara con un envase similar lleno con agua.

Reactivos
Solución de sulfato de hidrazina
Disolver 1,0 g de sulfato de hidrazina en agua y diluir a 100 mL con el mismo solvente.
Dejar en reposo durante 4 a 6 horas.
Solución de hexametilentetramina
Disolver 2,5 g de hexametilentetramina en 25 mL de agua en un matraz de vidrio con tapón, de 100 mL de capacidad.
Solución opalescente primaria
Agregar a la solución de hexametilentetramina contenida en un matraz, 25,0 mL de solución de sulfato de hidrazina. Mezclar y dejar en reposo por 24 horas. Esta solución es estable durante 2 meses, cuando se la almacena en recipientes de vidrio libres de defectos superficiales.
La suspensión no debe adherirse al vidrio y debe ser bien mezclada antes de ser usada.

D-5.1.5 ***Permeabilidad al vapor de agua* (RQ)**
Los recipientes plásticos llenos con la solución parenteral, que pueden conservarse también dentro de un envase protector externo herméticamente cerrado, deberán almacenarse a 28°C y 65% de humedad relativa durante 3 meses. Cada 7 dias a partir del comienzo del ensayo, deberán pesarse a fin de establecer la curva de la eventual pérdida de peso por permeabilidad al vapor de agua. Al finalizar el ensayo la pérdida de peso no debe exceder el 0,625% (2,5% al año) en las condiciones especificadas por el fabricante para el espesor de la pared del recipiente plástico que contiene la solución y el espesor de la pared del envase protector externo.

D-5.1.6 ***Resistencia de la base del pico***
La parte superior de los recipientes plásticos (pico) debe doblarse 10 veces hacia la izquierda y hacia la derecha, formando un ángulo de 30 grados respecto de su posición inicial. En la base de los picos no deben formarse fisuras, pinchaduras o rasgaduras, aunque fueran superficiales.

D-5.1.7 ***Estanqueidad y resistencia a la temperatura y a la presión interna***
Colocar los recipientes llenos durante 24 horas a una temperatura entre -5°C y +5°C, y a continuación entre 50 y 55°C . Después de llevarlos a temperatura ambiente, colocar los recipientes entre dos placas paralelas y someterlos a una presión interna de 100 kPa durante 10 minutos a 20°C. No deben producirse pérdidas de líquido.

D-5.1.8 ***Firmeza y estanqueidad de la conección del pico del recipiente con el equipo.***
Conectar las puntas perforantes de los equipos a los picos de los recipientes plásticos llenos simulando las condiciones de uso.
Colgar los conjuntos del soporte de infusión, y aplicar a las cámaras de goteo una fuerza de tracción dirigida hacia abajo de 10 N durante 5 horas. Los equipos de infusión no deben desprenderse y la estanqueidad debe garantizarse.

D-5.1.9 ***Resistencia del asa de sustentación***
A los recipientes llenos, colgados, aplicar una fuerza longitudinal mínima de 25 N durante 5 horas. Las asas de sustentación no deben presentar señales de rotura o de deformación.

D-5.1.10 ***Resistencia al impacto***
Dejar caer los recipientes plásticos llenos desde una altura de 2 m sobre una superficie lisa y rígida. Este impacto no debe causar estallido, ruptura, fisura o vaciado en cualquier lugar de los recipientes.

D-5.1.11 ***Estanqueidad del lugar de inoculación* (RQ)**
Punzar los lugares de inoculación de los recipientes vacios y cerrados, con una aguja de 0,6 mm de diámetro externo.
Retirar la aguja y verificar la estanqueidad de los puntos de inoculación, sumergiendo los recipientes en agua y sometiéndolos a una presión interna de 20 kPa durante l5 segundos. No debe haber pérdidas de aire.

D-5.1.12 ***Adherencia del rótulo* (RQ)**
Mantener no menos de 5 envases a temperatura ambiente durante 5 días. Luego sumergirlos en agua a 24 °C + 2 °C durante 48 horas. Al final del ensayo todos los rótulos deben permanecer adheridos a los recipientes.

D-5.1.13 ***Peso y dimensiones***
El peso y dimensiones de los envases deben estar dentro delos límites de tolerancia establecidos en D.4.1.13.

D-5.2 **Ensayos químicos (RQ)**
Para los ensayos químicos de los polímeros y de los recipientes plásticos se debe adoptar la metodología descripta en la **Farmacopea Europea: "Materiales plásticos usados para la fabricación de recipientes para uso parenteral y/o soluciones acuosas para infusiones intravenosas" y "Recipientes".**

D-5.3 **Ensayos biológicos (RQ)**

D-5.3.1 ***Impermeabilidad a los microorganismos* (RQ)**
Llenar 4 recipientes plásticos hasta su volumen nominal con medio de cultivo caldo triptona-soja, y esterilizar; o usar un proceso de llenado estéril.
Incubar los recipientes durante 48 horas a 37 °C, de modo que si hay contaminación, ésta pueda visualizarse. Colocar los recipientes en frascos de vidrio con tapa y conteniendo el mismo medio de cultivo usado anteriormente, de modo que 3/4 partes de los recipientes plásticos queden inmersos.
Inocular el medio de cultivo del frasco de vidrio con un cultivo de Serratia marcescens en caldo e incubar a 30-32°C durante 10 días.
Preparar como control positivo un recipiente plástico como el indicado más arriba, inoculado con 1 mL del cultivo bacteriano usado en el ensayo. El recipiente control no se coloca en el frasco de vidrio como los otros cuatro recipientes, pero se incuba durante 10 días a 30 - 32°C.
El medio de cultivo contenido en el recipiente control debe presentar nítida turbidez, mientras que los medios de cultivo contenidos en los recipientes plásticos en ensayo deben permanecer límpidos.

D-5.3.2 ***Ensayos de toxicidad* (RQ)**
Utilizar la metodología descripta en el **ANEXO L Ensayos biológicos**
L.5 Ensayos de reactividad biológica
L.5.1 Ensayo de reactividad biológica «in vitro»
L.5.2 Ensayo de reactividad biológica «in vivo»

D-5.3.3 ***Sustancias piretógenas* (RQ)**

D-5.3.3.1 *Obtención del extracto*
Tomar una muestra de 25 cm x 25 cm (625 cm^2) del recipiente plástico, verificando que no posea etiquetas ni impresiones. El tamaño de la muestra equivale a 1250 cm^2 de superficie total teniendo en cuenta ambas caras.
Cuando las dimensiones del recipiente no permitan tomar en un solo trozo el material en las medidas indicadas, tomar tantos trozos como sea necesario para obtener una superficie total de 1250 cm^2.
Cortar la muestra en trozos de 2 cm x 5 cm (10 cm^2). Lavar dos veces con agua destilada.
Introducir en un matraz de borosilicato que contenga 250 mL de solución isotónica de cloruro de sodio.
Colocar en autoclave a 121°C durante 60 minutos.
Enfriar y llevar el volumen a 250 mL con agua esteril y apirogénica.
Efectuar paralelamente un ensayo en blanco con la misma cantidad de solución isotónica de cloruro de sodio.
Notas:
1) No tiene importancia que durante el proceso de autoclavado los trozos de material plástico se adhieran ligeramente entre sí.
2) Cuando el material plástico sea sencible al calor, calentar el matraz con su contenido a 70°C durante 24 horas o 50°C durante 72 horas.
3) La extracción puede realizarse con un recipiente plástico completo manteniendo la relación: 250 mL de agua destilada por cada 1250 cm^2 de superficie total del material.
4) Cuando sea necesario un mayor volumen de extracto que el indicado en el procedimiento de extracción (250 mL) para poder cumplimentar los distintos ensayos, tomar mayor cantidad de muestra respetando la relación indicada en 3).
D-5.3.3.2 *Ensayos*
Utilizar la metodología descripta en el **ANEXO L Ensayos Biológicos**
L.2 Ensayo de piretógenos
L.3 Ensayo de endotoxinas bacterianas.
Límite de endotoxinas: 0,5 E U/mL

D-6 CRITERIO PARA ACEPTACIÓN O RECHAZO
Los recipientes serán aceptados siempre que cumplan los requisitos obligatorios (RQ) de esta norma, en caso contrario serán rechazados.

ANEXO E

ESPECIFICACIONES Y CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO

CONTENIDO

E-1 OBJETIVO

Esta norma establece especificaciones para los productos terminados y los procedimientos respectivos para su control.

E-2 PRODUCTOS TERMINADOS

E-2.1 SOLUCIÓN DE CLORURO DE SODIO INYECTABLE

La solución de Cloruro de Sodio Inyectable es una solución estéril de Cloruro de Sodio en Agua para Inyectables. No contiene agentes antimicrobianos. Contiene no menos del 95.0% y no más del 105.0% de la cantidad indicada de ClNa en el rótulo.

E-2.1.1 **Especificaciones y Procedimientos de Control**

E-2.1.1.1 ***Envasado y Conservación:*** Conservar en envases monodosis de plástico o vidrio, éste último preferentemente de tipo I o tipo II.

E-2.1.1.2 ***Rotulado:*** El rótulo responderá a lo especificado en el Reglamento Tecnico para SPGV punto 8.

E-2.1.1.3 ***Identificación:*** Responde a los ensayos para Sodio (USP XXII-191) y para Cloruro (USP XXII-191).

E-2.1.1.4 ***Sustancias piretógenas:*** Podrá optarse por uno de los siguientes ensayos.
a) Ensayo de piretógenos: Cumple con los requerimientos del ensayo de Piretógenos (Anexo L.2). (NOTA: Diluir con Agua para Inyectables aquellas soluciones que contengan más del 0.9% de cloruro de sodio para dar una concentración del 0.9%).
b) Ensayo de endotoxinas bacterianas: Se llevará a cabo de acuerdo a lo descripto en "Ensayo de endotoxinas bacterianas" Anexo L.3 . No deberá contener más de 0.5 UE/mL cuando la concentración de cloruro de sodio se encuentre entre 0,5% y 0,9 %. Para soluciones con concentraciones de cloruro de sodio entre 3% y 24,3%, éstas no podrán contener más de 3,6 UE/mL.

E-2.1.1.5 ***pH*** (USP XXII-791): entre 4.5 y 7.0.

E-2.1.1.6 ***Partículas extrañas:*** cumple con el ensayo de "Partículas extrañas" (E.3.1.10).

E-2.1.1.7 ***Hierro*** (USP XXII-241): Diluir 5.0 mL de solución con agua hasta 45 mL, y agregar 2 mL de ácido clorhídrico: el límite es 2 ppm.

E-2.1.1.8 ***Metales Pesados*** (USP XXII-231 Método I): Colocar un volumen de solución, equivalente a 1.0 g de cloruro de sodio, en un vaso adecuado, si es necesario evaporar a un volumen de aproximadamente 20 mL, agregar 2 mL de ácido acético 1N, luego diluir con agua a 25 mL. Proceder como está indicado, excepto que se debe usar 1 mL de Solución Standard de Plomo (10 ug de Pb) en la Preparación Standard y en la Preparación Control: el límite es de 0.001%, en base a la cantidad de cloruro de sodio.

E-2.1.1.9 ***Otros requerimientos:*** Cumple con los "Requerimientos generales para las SPGV"(E.3.1)

E-2.1.1.10 ***Valoración:*** Pipetear un volumen de Solución de Cloruro de Sodio para Inyectables, equivalente a aproximadamente 90 mg de cloruro de sodio, en una cápsula de porcelana, y agregar 140 mL de agua y 1 mL de diclorofluoresceína SR. Mezclar, y titular con nitrato de plata 0.1 N SV hasta que flocule el cloruro de plata y la mezcla adquiera un color rosa débil. Cada mL de nitrato de plata 0.1 N es equivalente a 5.844 mg de NaCl.

E-2.2 SOLUCION DE DEXTROSA INYECTABLE

La Solución de Dextrosa Inyectable es una solución estéril de dextrosa en Agua para inyectables. Contiene no menos del 95.0 % y no más del 105.0 % de la cantidad indicada en el rótulo de $C_6H_{12}O_6.H_2O$. No contiene agentes antimicrobianos.

E-2.2.1 **Especificaciones y Procedimientos de Control**

E-2.2.1.1 ***Envasado y conservación:*** Conservar en envases monodosis de plástico o vidrio, éste último preferentemente de tipo I o tipo II.

E-2.2.1.2 ***Rotulado :*** El rótulo responderá a lo especificado en el Reglamento Técnico para SPGV punto 8 .

E-2.2.1.3 ***Identificación:*** Responde a la prueba de Identificación detallada para Dextrosa en ANEXO B-3.1.

E-2.2.1.4 ***Sustancias piretógenas:*** Podrá optarse por uno de los siguientes ensayos.
a) Ensayo de piretógenos: Cumple con los requerimientos del ensayo de piretógenos (Anexo L.2). (Nota. Diluir con Agua para Inyectables las soluciones que contengan más del 10% de dextrosa para llevar a una concentración del 10%).
b) Ensayo de endotoxinas bacterianas: Se llevará a cabo de acuerdo a lo descripto en "Ensayo de endotoxinas bacterianas" Anexo L.3. No deberá contener más de 0,5 UE/mL cuando la concentración de dextrosa sea menor al 5%. Para soluciones con concentraciones de dextrosa entre el 5% y el 70%, éstas no podrán contener más de 10,0 UE/gramo de dextrosa. Nota: Previo al análisis, diluir las soluciones que contengan más del 10% de dextrosa para llevar a una concentración del 10%.

E-2.2.1.5 ***pH*** (USP XXII-791): entre 3.5 y 6.5 determinado en una alícuota a la cual se han agregado 0.30 mL de solución saturada de cloruro de potasio cada 100 mL y que previamente se ha diluido con agua, si es necesario, a una concentración de no más del 5% de dextrosa.

E-2.2.1.6 ***Partículas extrañas:*** cumple con el ensayo de "Partículas extrañas" (E-3.1.10).

E-2.2.1.7 ***Metales Pesados*** (USP XXII-231): Transferir un volumen de solución, equivalente a 4.0 g de dextrosa, a un recipiente adecuado, y ajustar el volumen a 25 mL por evaporación o agregado de agua, según sea necesario: el límite es de 0.0005 C%, donde C es la cantidad rotulada, en gramos de, $C_6H_{12}O_6.H_2O$ por mL de solución.

E-2.2.1.8 ***5-Hidroximetilfurfural y sustancias relacionadas:*** Diluir un volumen exactamente medido de solución, equivalente a 1.0 g de $C_6H_{12}O_6.H_2O$, con agua hasta 250.0 mL. Determinar la absorbancia de esta solución en una celda de 1 cm a 284 nm, con un espectrofotómetro adecuado, usando agua como blanco: la absorbancia no debe ser mayor de 0.25.

E-2.2.1.9 ***Otros requerimientos:*** Cumple con los "Requerimientos generales para SPGV" (E.3.1).

E-2.2.1.10 ***Valoración:*** Transferir un volumen exactamente medido de Solución de Dextrosa Inyectable, que contenga 2 a 5 g de dextrosa, a un matraz aforado de 100 mL. Agregar 0.2 mL de hidróxido de amonio 6 N, llevar a volumen con agua y mezclar. Determinar la rotación angular en un tubo polarimétrico adecuado a 25° (Ver Rotación Optica (USP XXII-781)). La rotación observada, en grados, multiplicada por 1,0425 A, en la cual A es el cociente entre 200 y la longitud, en mm, del tubo de polarímetro empleado, representa el peso, en g, de $C_6H_{12}O_6.H_2O$ en el volumen de solución tomado.

E-2.3 SOLUCIÓN INYECTABLE DE DEXTROSA Y CLORURO DE SODIO

La Solución Inyectable de Dextrosa y Cloruro de Sodio es una solución estéril de Dextrosa y Cloruro de Sodio en Agua para Inyectables. Contiene no menos del 95.0% y no más del 105.0% de la cantidad indicada en el rótulo de $C_6H_{12}O_6.H_2O$ y de NaCl. No contiene agentes antimicrobianos.

E-2.3.1 **Especificaciones y Procedimientos de Control**

E-2.3.1.1 ***Envasado y Conservación:*** Conservar en envases monodosis de plástico o vidrio, éste último preferentemente de tipo I o tipo II.

E-2.3.1.2 ***Rotulado:*** El rótulo responderá a lo especificado en el Reglamento Tecnico para SPGV punto 8.

E-2.3.1.3 ***Identificación:*** Responde al ensayo de Identificación indicado en Dextrosa ANEXO B-3.1. y a los ensayos para Sodio (USP XXII-191) y para Cloruro (USP XXII-191).

E-2.3.1.4 ***Sustancias piretógenas:*** Podrá optarse por uno de los siguientes ensayos.
a) Ensayo de piretógenos: Cumple con los requerimientos del ensayo de piretógenos (Anexo L.2); establecidos en Solución de Dextrosa Inyectable.
b) Ensayo de endotoxinas bacterianas: Se llevará a cabo de acuerdo a lo descripto en "Ensayo de endotoxinas bacterianas" Anexo L.3. No deberá contener más de 10,0 UE/gramo de dextrosa.

E-2.3.1.5 ***pH*** (USP XXII-791): entre 3.5 y 6.5, determinado en una alícuota diluida con agua, si es necesario, hasta una concentración de no más del 5% de dextrosa.

E-2.3.1.6 ***5-Hidroximetilfurfural y sustancias relacionadas:*** Diluir un volumen exactamente medido de solución, equivalente a 1.0 g e $C_6H_{12}O_6.H_2O$ con agua hasta 500.0 mL. Determinar la absorbancia de esta solución en una celda de 1 cm a 284 nm, con un espectrofotómetro adecuado, usando agua como blanco: la absorbancia es no más de 0.25.

E-2.3.1.7 ***Otros requerimientos:*** Cumple con los "Requerimientos generales para las SPGV" (E.3.1).

E-2.3.1.8 ***Valoración de dextrosa:*** Transferir un volumen exactamente medido de Solución Inyectable de Dextrosa y Cloruro de Sodio, que contiene de 2 a 5 g de dextrosa, a un frasco volumétrico de 100 mL . Agregar 0.2 mL de hidróxido de amonio 6 N, llevar a volumen con agua, y mezclar. Determinar la rotación angular en un tubo polarimétrico adecuado a 25° (Ver Rotación Optica (USP XXII-781)). La rotación observada, en grados, multiplicada por 1.0425 A, donde A es la relación 200 dividido la longitud, en mm, del tubo polarimétrico empleado, representa el peso, en g, de $C_6H_{12}O_6.H_2O$ en el volumen de solución tomado.

E-2.3.1.9 ***Valoración de Cloruro de Sodio:*** Transferir un volumen exactamente medido de Solución Inyectable de Dextrosa y Cloruro de Sodio, equivalente a aproximadamente 90 mg de cloruro de sodio, a una cápsula de porcelana, y agregar 140 mL de agua y 1 mL de diclorofluoresceína SR. Mezclar y titular con nitrato de plata 0.1 N SV hasta que flocule el cloruro de plata y la mezcla adquiera un débil color rosa. Cada mL de nitrato de plata 0.1 N es equivalente a 5.844 mg de NaCl.

E-2.4 AGUA ESTERIL PARA INYECTABLES

El Agua Estéril para Inyectables es Agua para Inyectables esterilizada y adecuadamente envasada. No contiene agentes antimicrobianos u otra sustancia agregada.

E-2.4.1 **Especificaciones y Procedimientos de Control**

E-2.4.1.1 ***Envasado y Conservación:*** Conservar en envases monodosis de plástico o vidrio, éste último preferentemente de tipo I o tipo II.

E-2.4.1.2 ***Rotulado:*** El rótulo responderá a lo especificado en el Reglamento Tecnico para SPGV punto 8.

E-2.4.1.3 ***Sustancias piretógenas:*** Podrá optarse por uno de los siguientes ensayos.
a) Ensayo de piretógenos: Cumple con los requerimientos del ensayo de piretógenos (Anexo L.2). NOTA: Isotonizar el agua antes de su inyección.
b) Ensayo de endotoxinas bacterianas:Se llevará a cabo de acuerdo a lo descripto en "Ensayo de endotoxinas bacterianas" Anexo L.3. No deberá contener más de 0,25 UE/mL.

E-2.4.1.4 ***Esterilidad:*** Cumple con los requerimientos de Ensayos de Esterilidad (Anexo L.4).

E-2.4.1.5 ***Partículas extrañas:*** cumple con el ensayo de "Partículas extrañas" (E.3.1.10).

E-2.4.1.6 ***Amoníaco:*** Usar 100 mL de Agua Estéril para Inyectables como solución de ensayo. A 100 mL de la solución de ensayo, agregar 2 mL de ioduro mercúrico potásico alcalino SR: cualquier color amarillo producido inmediatamente no debe ser más oscuro que el de un control que contiene 30 ug de NH_3 agregado a Agua para inyectables (conductividad no mayor de 0.15 umho/cm a 25°C). Límite 0,3 ppm.

E-2.4.1.7 ***Cloruro:*** A 20 mL en un tubo para comparación de color agregar 5 gotas de ácido nítrico y 1 mL de nitrato de plata SR, y mezclar suavemente: cualquier turbidez formada dentro de los 10 minutos no debe ser mayor que la producida en un control tratado en forma similar realizado con 20 mL de Agua quimicamente pura (C.4.3.1.1) que contenga 10 ug de Cl (0.5 ppm), observando las soluciones hacia abajo sobre una superficie oscura con luz lateral.

E-2.4.1.8 ***Sustancias Oxidables:*** A 100 mL agregar 10 mL de ácido sulfúrico 2 N, y calentar a ebullición. Para Agua Estéril para Inyectables en recipientes de vidrio de hasta 50 mL, agregar 0.4 mL de permanganato de potasio 0.1 N, y hervir durante 5 minutos, par volúmenes más grandes, agregar 0.2 mL de permanganato de potasio 0.1 N y hervir 5 minutos: el color rosa no desaparece completamente.

E-2.4.1.9 ***Residuo por evaporación:*** Proceder cómo se indica en el ensayo de "Residuos por evaporación" para Agua para inyectables (B-2.1.8), el límite para Agua Estéril para Inyectables es 0.002%.

E-2.4.1.10 ***Otros requerimientos:*** Cumple con los requerimientos de los ensayos de:
pH (USP XXII-791): entre 5.0 y 7.0, determinado potenciometricamente en una solución preparada por el agregado de 0.30 mL de solución saturada de cloruro de potasio a 100 mL de la muestra a analizar.
Sulfato: a 100 mL agregar 1 mL de cloruro de bario SR: no se produce turbidez.
Calcio: a 100 mL agregar 2 mL de oxalato y amonio SR: no se produce turbidez
Dióxido de Carbono: a 25 mL agregar 25 mL de hidróxido de calcio TS: la mezcla permanece clara.
Metales Pesados: ajustar 40 mL de Agua Estéril para Inyectables con ácido acético 1 N a un pH de 3.0 a 4.0 (usando un papel indicador de pH de poco rango), agregar 10 ml de sulfuro de hidrógeno SR recientemente preparado, y dejar descansar el líquido 10 minutos: el color del líquido, cuando se observa hacia abajo sobre una superficie blanca, no debe ser más oscuro que el color de una mezcla de 50 mL de la misma Agua Estéril para Inyectables con la misma cantidad de ácido acético 1 N como se agregó a la muestra, usándose sendos tubos para comparación de color para el ensayo.

E-2.5 SOLUCIÓN DE MANITOL INYECTABLE

La Solución de Manitol Inyectable es una solución estéril, que puede ser sobresaturada, de Manitol en Agua para Inyectables. Puede requerir calentamiento o autoclavado antes de usar si ha ocurrido cristalización. Contiene no menos del 95.0% y no más de 105.0% de la cantidad rotulada de $C_6H_{14}O_6$. No contiene agentes antimicrobianos.

E-2.5.1 **Especificaciones y Procedimientos de Control**

E-2.5.1.1 ***Envasado y Conservación:*** Conservar en envases monodosis de plástico o vidrio, éste último preferentemente de tipo I o tipo II.
E-2.5.1.2 ***Rotulado:*** El rótulo responderá a lo especificado en el Reglamento Tecnico para SPGV punto 8.

E-2.5.1.3 ***Identificación:*** Evaporar a sequedad en un baño de vapor una alícuota de la Solución Inyectable, y secar el residuo a 105° durante 4 horas: el residuo responde a los ensayos de Identificación que figuran en Manitol.

E-2.5.1.4 ***Rotación Específica*** (USP XXII-781): Transferir a un frasco volumétrico un volumen exactamente medido de la Solución Inyectable, equivalente a aproximadamente 1 g de manitol determinado por la "Valoración", cumple con los requerimientos de la prueba para Rotación Específica para Manitol (B-3.15.1.5).

E-2.5.1.5 ***Sustancias piretógenas:*** Cumple con los requerimientos del ensayo de Piretógenos (L.2). NOTA: diluir, si es necesario, con Agua para Inyectables para contener no más del 10% de $C_6H_{14}O_6$.

E-2.5.1.6 ***pH*** (USP XXII-791): entre 4.5 y 7.0, determinado potenciometricamente, en una solución preparada por agregado de 0.30 mL de solución saturada de cloruro de potasio a 100 mL de Solución Inyectable de Manitol, previamente diluida a una concentración no mayor de 5 % si es necesario.

E-2.5.1.7 ***Partículas extrañas:*** cumple con el ensayo de "Partículas extrañas" (E.3.1.10).

E-2.5.1.8 ***Otros requerimientos:*** Cumple con los "Requerimientos generales para las SPGV" (E.3.1).

E-2.5.1.9 ***Valoración:*** Transferir un volumen exactamente medido de la Solución Inyectable de Manitol, equivalente a aproximadamente 1 g de manitol, a un matraz aforado de 1000 mL, agregar agua hasta volumen y mezclar. Transferir 4.0 mL de esta solución a un frasco cónico de 250 mL, y agregar 50.0 mL de un reactivo preparado mezclando 40 mL de ácido sulfúrico 2 N con 60 mL de una solución de periodato de potasio (1 en 1000) acidificada con 3 a 5 gotas de ácido sulfúrico. Calentar la solución en baño de vapor durante 15 minutos, enfriar a temperatura ambiente y agregar 1 g de ioduro de potasio. Dejar descansar 5 minutos, y titular con tiosulfato de sodio 0.02 N SV, agregando 3 mL de almidón SR cuando se acerque el punto final. Realizar la determinación en un blanco, usando agua en lugar de la Solución de Manitol Inyectable, y considerar la diferencia en los volúmenes consumidos. Cada mL de la diferencia en volumen del tiosulfato de sodio 0.02 N consumido es equivalente a 0.3643 mg de $C_6H_{14}O_6$.

E-2.6 SOLUCIÓN DE LACTATO DE SODIO INYECTABLE

La Solución de Lactato de Sodio Inyectable es una Solución estéril de Lactato de Sodio en Agua para Inyectables, o una Solución estéril de Acido Láctico en Agua para Inyectables preparada con la ayuda de Hidróxido de Sodio. Contiene no menos del 95.0% y no más del 110.0% de la cantidad indicada en el rótulo de $C_3H_5NaO_3$.

E-2.6.1 **Especificaciones y Procedimientos de Control**

E-2.6.1.1 ***Envasado y Conservación:*** Conservar en envases monodosis de plástico o vidrio, éste último preferentemente de tipo I o tipo II.

E-2.6.1.2 ***Rotulado:*** El rótulo responderá a lo especificado en el Reglamento Tecnico para SPGV punto 8.

E-2.6.1.3 ***Identificación:***
A: Extender 2 mL de la Solución Inyectable sobre 5 mL de una solución 1 en 100 de catecol en ácido sulfúrico: se produce un color rojo profundo en la zona de contacto.
B: A 2 mL de la Solución Inyectable agregar 5 mL de ácido sulfúrico 2 N y 2 mL de permanganato de potasio SR y calentar: se desarrolla olor a acetaldehído.

E-2.6.1.4 ***Sustancias piretógenas:*** Podrá optarse por uno de los siguientes ensayos.
a) Ensayo de piretógenos: Cumple con los requerimientos del ensayo de piretógenos (Anexo L.2). (NOTA: Diluida, si es necesario, con agua para inyectables a aproximadamente 0.16 M (20 mg por ml).
b) Ensayo de endotoxinas bacterianas: Se llevará a cabo de acuerdo a lo descripto en "Ensayo de endotoxinas bacterianas" Anexo L.3. No deberá contener más de 2,0 UE/mEq.

E-2.6.1.5 ***pH*** (USP XXII-791): entre 6.0 y 7.3, diluyendo una alícuota de la solución Inyectable con agua, si es necesario, a aproximadamente 0.16 M (20 mg por mL).

E-2.6.1.6 ***Partículas extrañas:*** cumple con el ensayo de "Partículas extrañas" (E.3.1.10).

E-2.6.1.7 ***Metales Pesados*** (USP XXII-231): Evaporar un volumen de la Solución Inyectable, equivalente a 2.0 g de lactato de sodio, a 5 mL, y diluir con ácido acético 1 N a 25 mL: el límite es de 0.001%.

E-2.6.1.8 ***Otros Requerimientos:*** Cumple con los "Requerimientos generales para las SPGV" (E.3.1).

E-2.6.1.9 ***Valoración:*** Pipetear dentro de un recipiente pequeño un volumen de Solución de Lactato de Sodio Inyectable, equivalente a aproximadamente 300 mg de lactato de sodio, y evaporar a sequedad.

Agregar al residuo 60 mL de una mezcla 1 en 5 de anhídrido acético en ácido acético glacial, y agitar hasta que el residuo esté completamente disuelto. Titular con ácido perclórico 0.1 N SV, determinando el punto final potenciometricamente. Realizar la determinación en un blanco y hacer cualquier corrección que fuera necesaria. Cada mL de ácido perclórico 0.1 N es equivalente a 11.21 mg de $C_3H_5NaO_3$.

E-2.7 SOLUCIÓN DE RINGER INYECTABLE

La solución de Ringer Inyectable es una solución estéril de Cloruro de Sodio, Cloruro de Potasio y Cloruro de Calcio en Agua para Inyectables. Contiene, no menos del 95% y no más del 105% de la cantidad rotulada de ClNa, no menos del 90% y no más del 110% de la cantidad rotulada de ClK y no menos del 90% y no más del 110% de la cantidad rotulada de $Cl_2Ca.2H_2O$. La Solución de Ringer Inyectable no contiene agentes antimicrobianos.

Disolver las tres sales en el Agua para Inyectable, filtrar hasta que la solución esté clara, colocar en recipientes adecuados, y esterilizar.

E-2.7.1 **Especificaciones y Procedimientos de Control**

E-2.7.1.1 ***Envasado y Conservación:*** Conservar en envases monodosis de plástico o vidrio, éste último preferentemente de tipo I o tipo II.

E-2.7.1.2 ***Rotulado:*** El rótulo responderá a lo especificado en el Reglamento Tecnico para SPGV punto 8.

E-2.7.1.3 ***Identificación:*** Responde a los ensayos para Sodio (USP XXII-191) y para Cloruro (USP XXII-191), y cuando se concentra a la mitad de su volumen original, al ensayo de Calcio (USP XXII-191) y al ensayo de la llama para Potasio (USP XXII-191).

E-2.7.1.4 ***Sustancias piretógenas:*** Podrá optarse por uno de los siguientes ensayos.
a) Ensayo de piretógenos: Cumple con los requerimientos del ensayo de piretógenos (Anexo L.3).
b) Ensayo de endotoxinas bacterianas: Se llevará a cabo de acuerdo a lo descripto en "Ensayo de endotoxinas bacterianas" Anexo L.3. No deberá contener más de 0,5 UE/mL.

E-2.7.1.5 ***pH*** (USP XXII-791): entre 5.0 y 7.5.

E-2.7.1.6 ***Metales Pesados*** (USP XXII-231): Evaporar 67 mL a un volumen de alrededor de 20 mL, agregar 2 mL de ácido acético 1 N, y diluir con agua a 25 mL: el límite es de 0.3 ppm.

E-2.7.1.7 ***Otros requerimientos:*** Cumple con los "Requerimientos generales para las SPGV" (E.3.1).

E-2.7.1.8 ***Valoración de Calcio:*** Pipetear 50 mL de la Solución de Ringer Inyectable en un vaso de 250 mL, agregar 15 mL de hidróxido de sodio 1 N y 300 mg de azul de hidroxi naftol triturado, y titular inmediatamente con etilenediaminotetraacetato disódico 0.005 M SV a un punto final azul profundo. Cada mL de etilenediaminotetraacetato disódico 0.005 M es equivalente a 200.4 g de Ca^{++}.

E-2.7.1.9 ***Valoración de Potasio***
Solución Stock Standard -
Disolver 190.7 mg de cloruro de potasio, previamente secado a 105^0 durante 2 horas, en 50 mL de agua, transferir a un frasco volumétrico de 1000 mL, diluir con agua hasta volumen, y mezclar. Cada mL de esta solución contiene 100 g de potasio.

Preparaciones Standard -
Disolver 1.093 g de cloruro de sodio en 100.0 mL de agua, y transferir 10 mL de esta solución a cada uno de cinco frascos volumétricos de 100 mL que contienen 10.0 mL de una solución de un agente humectante no iónico adecuado (1 en 500). Diluir el contenido de uno de los frascos con agua hasta volumen para obtener un blanco. A los restantes frascos agregar, respectivamente, 5.0, 10.0, 15.0 y 20.0 mL de la Solución Stock Standard, diluir con agua hasta volumen, y mezclar.

Preparación de ensayo -
Pipetear 10 mL de la Solución de Ringer Inyectable en un frasco volumétrico de 100 mL, agregar 10.0 mL de una solución de un agente humectante adecuado (1 en 500), diluir con agua hasta volumen, y mezclar.

Gráfico Standard -
Colocar un fotómetro de llama adecuado en transmitancia máxima a una longitud de onda de aproximadamente 766 nm. Ajustar el instrumento a 0% de transmitancia con el blanco y a 100% de transmitancia con la mas concentrada de las preparaciones standard. Leer el porcentaje de transmitancia de las otras Preparaciones Standard, y graficar las transmitancias versus la concentración de potasio.

Procedimiento -
Ajustar el instrumento como se indica en Gráfico Standard, leer el porcentaje de transmitancia de la Preparación de Prueba, y calcular el contenido de potasio, en mg por 100 mL, de la Solución de Ringer Inyectable.

E-2.7.1.10 ***Valoración de Sodio***
Solución Stock Standard -
Disolver 254.2 mg de cloruro de sodio, previamente secado a 105 °C durante 2 horas, en 50 mL de agua, transferir a un frasco volumétrico de 1000 mL, diluir con agua hasta volumen, y mezclar. Cada mL de esta solución contiene 100 g de sodio.

Preparaciones Standard -
Transferir a cada uno de cinco frascos volumétricos de 100 mL, 10 mL de una solución de un agente humectante no iónico adecuado (1 en 500). Diluir el contenido de uno de los frascos con agua hasta volumen para obtener un blanco. A los restantes frascos agregar, respectivamente, 5.0, 10.0, 15.0 y 20.0 mL de la Solución Stock Standard, diluir con agua hasta volumen, y mezclar.

Preparación de Ensayo -
Pipetear 5 mL de Solución de Ringer Inyectable en un frasco volumétrico de 1000 mL que contiene 100 mL de una solución de un agente humectante adecuado (1 en 500), diluir con agua hasta volumen y mezclar.

Procedimiento -
Proceder como se indica en Gráfico Standard y en Procedimiento en el Ensayo para Potasio, colocando el fotómetro de llama en transmitancia máxima a una longitud de onda de aproximadamente 589 nm, en lugar de aproximadamente 766 nm. Calcular el contenido de sodio, en mg por 100 mL, de la Solución de Ringer Inyectable.

E-2.7.1.11 ***Valoración de Cloruro:*** Pipetear 10 mL de la Solución de Ringer Inyectable en una cápsula de porcelana, y agregar 140 mL de agua y 1 mL de diclorofluoresceína SR. Mezclar, y titular con nitrato de plata SV 0.1 N hasta que flocule el cloruro de plata y la mezcla adquiera color rosa débil. Cada mL de nitrato de plata 0.1 N es equivalente a 3.545 mg de Cl.

E-2.8 SOLUCIÓN DE RINGER LACTATO INYECTABLE

La solución de Ringer Lactato Inyectable es una solución estéril de Cloruro de Calcio, Cloruro de Potasio, Cloruro de Sodio y Lactato de Sodio en Agua para Inyectables. Contiene, no menos del 95% y no más del 105% de la cantidad rotulada de ClNa, no menos del 90% y no más del 110% de la cantidad rotulada de ClK, no menos del 90% y no más del 110% de la cantidad rotulada de $Cl_2Ca.2H_2O$ y no menos del 90% y no más del 110% de la cantidad rotulada de $C_3H_5NaO_3$. La Solución de Ringer Lactato Inyectable no contiene agentes antimicrobianos.

E-2.8.1 **Especificaciones y procedimientos de Control**

E-2.8.1.1 ***Envasado y Conservación:*** Conservar en envases monodosis de plástico o vidrio, éste último preferentemente de tipo I o tipo II.

E-2.8.1.2 ***Rotulado:*** El rótulo responderá a lo especificado en el Reglamento Tecnico para SPGV punto 8.

E-2.8.1.3 ***Identificación:*** Responde a los ensayos para Sodio (USP XXII-191), para Cloruro (USP XXII-191), y para lactato (USP XXII-191) y cuando está concentrada a la mitad de su volumen original, al ensayo de Calcio (USP XXII-191) y al ensayo de llama para Potasio (USP XXII-191).

E-2.8.1.4 ***Sustancias piretógenas:*** Podrá optarse por uno de los siguientes ensayos.
a) Ensayo de piretógenos: Cumple con los requerimientos del ensayo de piretógenos (Anexo L.2).
b) Ensayo de endotoxinas bacterianas:Se llevará a cabo de acuerdo a lo descripto en "Ensayo de endotoxinas bacterianas" Anexo L.3. No deberá contener más de 0,5 UE/mL.

E-2.8.1.5 ***pH*** (USP XXII-791): entre 6.0 y 7.5.

E-2.8.1.6 ***Metales Pesados*** (USP XXII-231): Evaporar 67 mL a un volumen de 20 mL, agregar 2 mL de ácido acético 1 N, luego diluir con agua a 25 mL: el límite es de 0.3 ppm.

E-2.8.1.7 ***Otros requerimientos*** : Cumple con los "Requerimientos generales para las SPGV" (E.3.1).

E-2.8.1.8 ***Valoración de Calcio***
Proceder con la Solución de Ringer Lactato Inyectable como se indica en la valoración de Calcio de la Solución de Ringer Inyectable.

E-2.8.1.9 ***Valoración de Potasio***
Proceder con la Solución de Ringer Lactato Inyectable como se indica en la valoración de Potasio de la Solución de Ringer Inyectable.

E-2.8.1.10 ***Valoración de Sodio***
Proceder con la Solución de Ringer Lactato Inyectable como se indica en la valoración de Sodio de la Solución de Ringer Inyectable.

E-2.8.1.11 ***Valoración de Cloruro***
Proceder con la Solución de Ringer Lactato Inyectable como se indica en la valoración de Cloruro de la Solución de Ringer Inyectable.

E-2.8.1.12 ***Valoración de lactato***
Evaporar 50.0 mL de Solución de Ringer Lactato Inyectable en un crisol o placa adecuada, y quemar suavemente hasta que esté completamente carbonizado. Separar la masa quemada bien con una varilla de vidrio, agregar 25 mL de agua y 25,0 mL de ácido sulfúrico 0.1 N SV, y calentar en baño de vapor durante 30 minutos, separando cualquier grumo con una varilla de vidrio durante el calentamiento. Filtrar, lavar bien con agua caliente hasta que el último lavado sea neutro al papel de tornasol, luego enfriar el filtrado y lavados combinados, agregar naranja de metilo SR, y titular el exceso de ácido con hidróxido de sodio 0.1 N SV. Cada mL de ácido sulfúrico 0.1 N es equivalente a 8.907 mg de $C_3H_5O_3$.

E-3 REQUERIMIENTOS GENERALES

E-3.1 **Requerimientos generales para las soluciones parenterales de gran volumen**

E-3.1.1 ***Generalidades***

Deben extremarse todos los cuidados en la preparación de todas las SPGV, para evitar contaminación con microorganismos y materiales extraños.
Las buenas prácticas farmacéuticas requieren también que cada recipiente final de SPGV sea sometido individualmente a una inspección física, siempre que la naturaleza del recipiente lo permita, y que se rechace cada recipiente cuyo contenido muestre evidencia de contaminación con material extraño visible.

E-3.1.2 ***Agua***

El ***Agua*** como materia prima para las ***Soluciones Parenterales de Gran Volumen*** debe ser el ***Agua Para Inyectables***, que responda a la definición y especificaciones establecidas en el Anexo B punto B.2 .

E-3.1.3 ***Sustancias agregadas***

Las ***Soluciones Parenterales de Gran Volumen*** no deberán contener agentes antimicrobianos ni colorantes.
Las ***Soluciones Parenterales de Gran Volumen*** no deberán contener sustancias estabilizantes a menos que estén especificadas en la monografía correspondiente.

E-3.1.4 ***Volumen del envase***

Los envases de ***Soluciones Parenterales de Gran Volumen*** deberán contener un ligero exceso no inferior al 2% del volumen rotulado.
La medida del contenido del envase se efectuará volcando el mismo en un recipiente calibrado y con graduación adecuada.
En aquellos envases en que no escurra sin ventilación, por lo menos el 90 % del volumen nominal, deberá agregarse al rótulo la siguiente advertencia : "Debe administrarse en forma aséptica con filtración del aire de ventilación"

E-3.1.5 ***Particulas extrañas***

Todas las ***Soluciones Parenterales de Gran Volumen*** para infusión monodosis deben cumplir con los límites de ***Partículas Extrañas*** establecidos en el ***Ensayo de Partículas Extrañas*** (E.3.1.13).
Todas las unidades de ***Soluciones Parenterales de Gran Volumen*** deben estar libres de partículas que puedan ser observadas en una inspección visual a ojo desnudo.
Nota:Las ***Soluciones Parenterales de Gran Volumen*** envasadas y rotuladas para uso como soluciones para irrigación están exentos de los requerimientos del ensayo de partículas extrañas.

E-3.1.6 ***Ensayos de esterilidad***

Las ***Soluciones Parenterales de Gran Volumen*** deben cumplir los requerimientos establecidos en ***Ensayo de Esterilidad*** (Anexo L.4).

E-3.1.7 ***Rotulado***

Los rótulos deberán responder a los requisitos generales establecidos en el Documento A-1/91 Reglamento Técnico ***Soluciones Parenterales de Gran Volumen*** Item 8.
El envase debe rotularse de forma tal que un área de su longitud o circunferencia total quede sin cubrir para permitir la inspección del contenido.
Nota: Los recipientes con ***Soluciones Parenterales de Gran Volumen*** para diálisis peritoneal e irrigación, se deben rotular indicando que el contenido no es para uso por infusión intravenosa.

E-3.1.8 ***Envasado y conservación***

En ningún caso las ***Soluciones Parenterales de Gran Volumen*** para infusión endovenosa deberán permitir la administración de volúmenes mayores de 1 litro.
Las ***Soluciones Parenterales de Gran Volumen*** para irrigación, diálisis o nutrición parenteral están exentas de la restricción de 1 litro de los requerimientos anteriores en relación al envasado.

E-3.1.9 ***Esterilización y seguridad de esterilidad***

E-3.1.9.1 *Introducción*

Dentro de la definición estricta de esterilidad, una muestra debe considerarse estéril sólo cuando hay ausencia completa de microorganismos viables en ella. Sin embargo, esta definición

absoluta no puede aplicarse corrientemente a un lote entero de producto terminado debido a las limitaciones en el ensayo.

Una esterilidad absoluta no puede ser prácticamente demostrada sin una destrucción completa de cada producto terminado. La esterilidad de un lote supuesto como estéril se define por lo tanto en términos probabilísticos, donde la posibilidad de encontrar una unidad de producto contaminado es aceptablemente remota. Tal estado de seguridad de esterilidad sólo puede establecerse a través del uso de ciclos de esterilización adecuados y subsecuente procesamiento aséptico, si existe, bajo adecuadas buenas prácticas de manufactura , y no confiando solamente en el ensayo de esterilidad. Los principios básicos para validación y certificación de un proceso de esterilización se enumeran a continuación:

(1) Establecer que el equipo para el proceso tiene capacidad de operar dentro de los parámetros requeridos.

(2) Demostrar que el equipo e instrumentación críticos para el control son capaces de operar dentro de los parámetros establecidos para el equipo del proceso.

(3) Realizar ciclos repetidos que representen el rango operacional requerido del equipo, empleando un producto real o simulado. Demostrar que los procesos han sido realizados dentro de los límites establecidos en el protocolo y finalmente que la probabilidad de sobrevida microbiana en los procesos, repetidos completos, no sea mayor que los límites establecidos.

(4) Monitorear el proceso validado durante la operación de rutina. Periódicamente según se necesite, recalificar y recertificar los equipos e instrumentos.

(5) Completar los protocolos, y documentar los pasos anteriores.

Para cumplir con los límites corrientemente aceptables y alcanzables en los parámetros de esterilización, es necesario emplear instrumentación y equipos adecuados para controlar los parámetros críticos como temperatura y tiempo. Un aspecto importante del programa de validación en muchos procedimientos de esterilización implica el empleo de indicadores biológicos . El proceso validado y certificado debería revalidarse periódicamente, sin embargo, el programa de revalidación no necesita necesariamente ser tan extenso como el programa original.

A continuación se detalla un programa típico para un autoclave de vapor.

El paso de ***calificación de la instalación*** se realiza para establecer que los controles y otra instrumentación sean adecuadamente diseñados y calibrados. Debe archivarse la documentación demostrando la calidad de los insumos, como vapor, agua y aire. El paso de ***calificación de las operaciones*** tiene por objeto confirmar que la cámara vacía funciona dentro de los parámetros de temperatura en todos los lugares claves de la cámara indicados en el protocolo.

Generalmente es apropiado desarrollar registros de perfil de calor, por ejemplo, temperaturas simultáneas en la cámara empleando múltiples sensores de temperatura. Un rango aceptable típico de temperatura en la cámara vacía es de +/- 1°C cuando la temperatura de la cámara es no menor a 121°C . El paso ***confirmatorio*** del programa de validación es la esterilización real de los materiales o productos. Esta determinación requiere el empleo de sensores de temperatura dentro de las muestras de los productos y una de las siguientes alternativas: muestras de los productos a los cuales se agregaron concentraciones adecuadas de microorganismos de prueba apropiados o bien indicadores biológicos sueltos en una cámara de autoclave completamente cargado, con la configuración operacional.

La efectividad de la liberación del calor o penetración dentro de los productos reales y el tiempo de exposición son los dos factores principales que determinan la letalidad del proceso de esterilización. El paso ***final*** del programa de validación requiere la documentación de los datos de apoyo desarrollados al ejecutar el programa.

Generalmente se acepta que los productos inyectables con esterilización final o dispositivos críticos que se pretende que sean estériles, cuando se procesan en autoclave, alcanzan una probabilidad de sobrevida microbiana de 10^{-6}, es decir, la seguridad de que la probabilidad de encontrar microorganismos viables en el producto esterilizado es menor que uno en un millón. Con productos termoestables , la aproximación generalmente es a exceder considerablemente el tiempo crítico necesario para alcanzar una probabilidad de sobrevida microbiana de 10^{-6} (Overkill).

Sin embargo, con un producto donde una prolongada exposición al calor puede tener un efecto perjudicial, puede no ser factible emplear este enfoque.

En este último caso, el desarrollo del ciclo de esterilización depende mucho del conocimiento de la carga microbiana del producto basado en el examen, en un período de tiempo adecuado, de un número considerable de lotes del producto preesterilizado.

Nota:

Para el desarrollo y validación de los ciclos de esterilización por vapor referirse al ***Anexo H*** "Validación de ciclos de esterilización por vapor" de éste documento.

E-3.1.9.2 *Ensayo de esterilidad de lotes*

Debe reconocerse que el ensayo de esterilidad de referencia, podría no detectar contaminación microbiana si ésta está presente sólo en un pequeño porcentaje de los productos terminados en el lote, debido a que el número especificado de unidades a tomar impone un límite estadístico significativo sobre la utilidad de los resultados del ensayo. Sin embargo, esta limitación intrínseca debe ser aceptada ya que el conocimiento corriente no ofrece alternativas no destructivas para averiguar la calidad microbiológica de cada producto terminado en el lote, y no es una opción factible aumentar el número de muestras significativamente.

Los medios principales que apoyan que un lote de producto terminado supuestamente estéril cumple las especificaciones, consisten en la documentación de la producción real, el registro de esterilización del lote y los registros de validación adicionales que aseguran que el proceso de esterilización posee la capacidad de inactivar totalmente la carga microbiana establecida en el producto o un desafío microbiológico mayor.

Si se considera que los datos derivados de los estudios de validación de la seguridad de esterilidad del proceso y de los controles del proceso suministran mayor seguridad de que el lote alcance la baja probabilidad requerida de contener una unidad contaminada (comparado con los resultados del ensayo de esterilidad de las unidades terminadas muestreadas de cada lote), cualquier procedimiento de ensayo de esterilidad adoptado puede ser mínimo . El ensayo de esterilidad generalmente se realiza directamente después de la manufactura del lote como un ensayo de calidad final del producto. Los ensayos de esterilidad empleados en esta forma en el control de manufactura no deben confundirse con los descriptos en el ***Ensayo de Esterilidad*** (L.4). Los detalles del procedimiento pueden ser los mismo respecto de los medios, inóculos y manipuleo de las muestras, pero el número de unidades y/o tiempo(s) de incubación elegidos para el ensayo pueden diferir. El número debe elegirse en relación al propósito a servir, por ejemplo, de acuerdo a si se otorga mayor o menor seguridad en el ensayo de esterilidad en el contexto de todas las medidas para seguridad de esterilidad en la manufactura. También, tiempos más largos en la incubación harían al ensayo más sensible para los microorganismos de crecimiento lento. En los ensayos de promoción del crecimiento para los medios, los microorganismos de crecimiento lento, particularmente si son aislados de la carga microbiana del producto, deberían incluirse con las otras cepas de ensayo. Los resultados de esterilidad negativos o satisfactorios sirven sólo como un aporte más de la evidencia existente respecto de la calidad del lote si todos los registros de producción correspondientes del lote están en orden y se sabe que el proceso de esterilización es efectivo.

E-3.1.9.3 *Realización, observación e interpretación*

Las condiciones para el ensayo de esterilidad deben ser tales que no ofrezcan un mayor desafío microbiano a los productos que se analizan que el de un área de producción para procesamiento aséptico. El procedimiento para el ensayo de esterilidad debería ser realizado por individuos que tengan un alto nivel de capacitación en técnicas asépticas.Las grandes manipulaciones asépticas requeridas para realizar un ensayo de esterilidad pueden resultar en una probabilidad de contaminación no relacionada con el producto, del orden de 10^{-3}, un nivel similar a la eficiencia general de una operación aséptica y comparable a la probabilidad de sobrevida microbiana de los productos asépticamente procesados. Este nivel de probabilidad es significativamente mayor que el generalmente atribuido a un proceso de esterilización terminal, una probabilidad de uno en un millón ó 10^{-6} de sobrevida microbiana. Se deberían emplear periódicamente productos terminados reconocidamente estériles, deberían emplearse Periódicamente como controles negativos, para asegurar la confiabilidad del procedimiento de ensayo. Preferiblemente los técnicos que realizan el ensayo deberían desconocer que están analizando controles negativos. De estos ensayos es deseable una frecuencia de falsos positivos que no exceda el 2%.

Sin embargo para los productos efectivamente esterilizados terminalmente, la menor probabilidad de sobrevida microbiana puede indicar el uso de un ensayo menos extenso que el procedimiento especificado en ***Ensayo de esterilidad***. Esta confiabilidad agregada de la seguridad de esterilidad de la esterilización terminal depende de un proceso de esterilización validado y documentado.

El ensayo de esterilidad solo, no es un substituto.

E-3.1.10 ***Ensayo de partículas extrañas***

E-3.1.10.1 *Generalidades*

Partículas extrañas son sustancias móviles, insolubles, diferentes a burbujas de gas, presentes no intencionalmente en las soluciones parenterales.

Las soluciones parenterales de gran volumen deben estar libres de partículas que puedan observarse en la inspección visual. En los siguientes ensayos, para inyectables de gran volumen, los resultados obtenidos al examinar una unidad aislada o un grupo de unidades no pueden extrapolarse con certeza a otras unidades que no se han analizado.

Deben elaborarse planes de muestreo estadísticamente válidos, basados en un grupo conocido de factores operacionales dados si se quieren obtener deducciones válidas de los datos observados para caracterizar el nivel de Partículas Extrañas en un gran grupos de unidades.

E-3.1.10.2 *Ensayo*

Este ensayo para partículas extrañas es adecuado para revelar la presencia de partículas cuyo eje longitudinal, o dimensión linear efectiva, es de 10 m o superior. Pueden emplearse procedimientos alternativos para medir partículas, siempre que los resultados obtenidos sean de confiabilidad equivalente.

Sin embargo, cuando aparece una diferencia, o en el caso de una duda, sólo es concluyente el resultado obtenido por el procedimiento dado en esta Norma.

E-3.1.10.3 *Procedimiento*

-Nota- En todo este procedimiento, usar guantes adecuados sin polvo y material de vidrio y equipos escrupulosamente limpios que hayan sido enjuagados sucesivamente con una solución caliente de detergente, agua caliente, agua y alcohol isopropílico. Aplicar el agua como un chorro de atrás hacia adelante a través de la superficie del objeto sostenido verticalmente, trabajando lentamente de arriba hacia abajo. Realizar el enjuague con alcohol isopropílico bajo una campana de flujo laminar equipada con filtros ultra-HEPA (aire particulado de alta eficiencia). Dejar secar los objetos bajo la campana a contracorriente de las demás operaciones. Preferiblemente, colocar la campana en una habitación separada con aire acondicionado, filtrado y mantenida bajo presión positiva respecto del área circundante. Antes de concluir el ensayo, limpiar la campana de flujo laminar (excepto las superficies de los medios de filtro) con un solvente apropiado. Mantener una velocidad de flujo de aire a 90 +/- 20 pies/minuto).

E-3.1.10.4 *Equipo y membrana filtrante*

Usando pinzas, retirar una membrana reticulada de color contrastante de su envase. Lavar ambos lados de la membrana con una corriente de agua que ha sido filtrada además a través de una membrana adecuada para eliminar partículas que tengan una dimensión efectiva lineal mayor de 5 um, sosteniendo el filtro en posición vertical, y comenzando por la parte superior del lado sin reticulado, pasando la corriente de atrás hacia adelante a través de la superficie, trabajando lentamente desde arriba hacia abajo de forma que las partículas se enjuaguen bajando hacia el filtro, y repitiendo el proceso sobre el lado reticulado. Colocar la membrana (el lado reticulado hacia arriba) sobre la base del porta filtro, e instalar el embudo de filtración sobre la base sin deslizar el embudo sobre el filtro de membrana. Invertir la unidad armada, y lavar el interior del embudo aproximadamente 10 segundos con un chorro de agua filtrada. Dejar drenar el agua, y colocar la unidad sobre el recipiente de filtrado.

E-3.1.10.5 *Realización*

Mezclar la solución invirtiendo el envase 20 veces. Limpiar profundamente la superficie externa del envase con un chorro de agua filtrada , y retirar el cierre cuidadosamente evitando la contaminación del contenido. Transferir 25 mL de la solución bien mezclada al embudo, dejar descansar 1 minuto, y aplicar vacío y filtrar. Retirar el vacío suavemente, y lavar las paredes interiores del embudo con un chorro de 25 mL de agua filtrada. Dirigir el chorro de agua filtrada de forma tal de lavar las paredes del embudo dejándolas sin partículas que puedan quedarse sobre las paredes, pero evitando dirigir la corriente sobre la superficie del filtro. Después que desapareció la turbulencia, filtrar con vacío el enjuague. Retirar suavemente la sección superior del equipo filtrante mientras se mantiene el vacío. interrumpir el vacío, y retirar con pinzas la membrana. Fijar la membrana en una placa de petri , usando una película muy delgada de grasa de robinete , si es necesario para mantener el filtro plano y en su lugar. Dejar secar la membrana con la caja de petri semicerrada. Colocar cuidadosamente la placa de petri sobre la platina del microscopio, y contar las partículas sobre el filtro como se describe más adelante.

E-3.1.10.6 *Determinación*

Examinar la membrana completa en un microscopio adecuado con un aumento de 100 X con la luz incidente en un ángulo de 10º a 20º con la horizontal. Contar el número de partículas que tengan una dimensión lineal efectiva igual o mayor que 10m e igual o mayor que 25 m. Realizar la determinación en un blanco, usando un ***equipo y membrana filtrante*** como se indica en ***Realización del ensayo***, comenzando con "lavar las paredes internas del embudo con un chorro". Restar el recuento total obtenido en el blanco al recuento total no corregido obtenido en la muestra.

-Nota- Para las soluciones que contienen dextrosa, no enumerar material morfológicamente indistinto que muestre poco o ningún relieve de superficie y que presente un aspecto gelatinoso o tipo película. Como en solución este material consiste en unidades del orden de 1 m o menos y es probable que sea contado sólo después de su agregación o deformación de la membrana, la interpretación de su recuento puede ayudarse analizando una muestra de la solución con un contador electrónico de partículas adecuado .

E-3.1.10.7 *Interpretación*

Examinar muestras y blanco por duplicado como se indicó. Si la determinación del blanco da más de 5 partículas que tienen dimensión lineal efectiva de 25 m o más, el entorno operacional es no satisfactorio y el ensayo no es válido.

Los Inyectables de gran volumen para infusión monodosis cumplen con los requerimientos del ensayo si contienen no más de 50 partículas por mL que sean igual o mayores de 10 m y no más de 5 partículas por ml que sean iguales o mayores de 25 m en su dimensión lineal efectiva.

E-4 Reactivos

E-4.1 **Soluciones SR:**

Ver características, preparación y usos en: ***"Test Solutions (TS)"*** en USP XXII páginas 1786-1792.

E-4.2 **Soluciones SV:**

Ver características, preparación y usos en: ***"Volumetric Solutions (VS)"*** en USP XXII páginas 1792-1798.

ANEXO F

TRANSPORTE DE SOLUCIONES PARENTERALES DE GRAN VOLUMEN

CONTENIDO

F-1 Objetivo

Esta norma establece los procedimientos a ser observados a fin de evitar que las soluciones parenterales de gran volumen (SPGV) sufran alteraciones durante su transporte. En la distribución a nivel primario, el cumplimiento de esta norma es responsabilidad del fabricante.

F-2 Definiciones

F-2.1 **Soluciones parenterales de gran volumen (SPGV)**
Son soluciones en base acuosa, estériles, apirógenas, acondicionadas en un recipiente único de 100 mL o mayor y esterilizadas terminalmente. Se incluye en esta definición tanto las soluciones para administración endovenosa cuanto las destinadas a la irrigación o a la diálisis peritoneal. El término «parenteral de gran volumen» no incluye ningún producto de origen biológico.

F-2.2 **Fabricante**
Persona jurídica que elabora SPGV, con la previa autorización de funcionamiento por parte de la autoridad sanitaria nacional competente.

F-2.3 **Distribuidor**
Persona jurídica que realiza fases de comercialización de SPGV.

F-2.3.1 ***Distribuidor a nivel primario***
El que entrega en forma directa en la cadena de comercialización, promoción e investigación aplicada, desde el fabricante del producto hasta el primer receptor del mismo.

F-2.4 **Transportador**
La empresa que realiza el transporte de SPGV (en caja cerrada).

F-3 Condiciones Generales

F-3.1 El transporte de SPGV debe hacerse de manera tal que no se afecte la identidad, integridad o pureza de las mismas.

F-3.2 La empresa transportadora debe ofrecer condiciones que garanticen la ejecución de ese servicio, en un todo de conformidad con la presente norma.

F-3.3 La persona responsable del transporte debe ser debidamente orientada y entrenada para seguir las indicaciones de esta Norma.

F-3.4 La carga, transporte, descarga y almacenamiento de los productos debe seguir las siguientes recomendaciones:

F-3.4.1 Los vehículos o depósitos deben estar perfectamente limpios y exentos de cualquier suciedad u olor.

F-3.4.2 No se deben transportar o depositar los productos en ambientes húmedos, sin ventilación o expuestos al sol.

F-3.4.3 Las SPGV deben ser transportada y depositadas bajo condiciones tales de seguridad que aseguren que no se afecte su integridad y calidad. En especial, no deben ser transportadas con los productos que se enumeran a continuación:

a) alimentos y materiales perecederos;
b) disolventes orgánicos;
c) gases;
d) sustancias corrosivas y/o tóxicas;
e) pesticidas, agrotóxicos;
f) materiales radiactivos.

F-3.4.4 Respetar el apilado máximo recomendado por el fabricante.

F-3.4.5 Apilar los productos de acuerdo con los símbolos presentes en los embalajes.

F-3.4.6 Se debe tener cuidado con los embalajes durante el transporte o almacenamiento de los productos. Evitar juegos, utilizarlos como asiento y caminar sobre los mismos a fin de no dañarlos.

F-3.4.7 Proteger las cajas de la intemperie (lluvia, sol) y del ataque de insectos y roedores.

F-3.5 Cualquier sospecha de daños en los productos debe ser comunicada inmediatamente al fabricante a fin de que se tomen las providencias necesarias.

F-3.6 La entrega del material debe realizarse en presencia de una persona debidamente autorizada por el establecimiento para la recepción del producto.

F-3.7 En caso de siniestro el transportador debe comunicarlo inmediatamente al fabricante a fin de que se tomen las providencias necesarias.

ANEXO G

SOLUCIONES PARENTERALES DE GRAN VOLUMEN RECEPCION, ALMACENAMIENTO Y DISPENSACION

CONTENIDO

G-1 Objetivo

Esta Norma establece los procedimientos de recepción, almacenamiento y dispensación de soluciones parenterales de gran volumen, con el objeto de evitar que las mismas sufran alteraciones durante tales operaciones.

G-2 Definiciones

G-2.1 **Solución parenteral de gran volumen (SPGV)**
Son soluciones en base acuosa, estériles, apirógenas, acondicionadas en un recipiente único de 100 mL o mayor y esterilizadas terminalmente. Se incluye en esta definición tanto las soluciones para administración endovenosa cuanto las destinadas a la irrigación o a la diálisis peritoneal. El término "parenteral de gran volumen" no incluye ningún producto de origen biológico.

G-2.2 **Fabricante**
Persona jurídica que elabora SPGV, con la previa autorización de funcionamiento por parte de la autoridad sanitaria nacional competente.

G-2.3 **Distribuidor**
Persona jurídica que realiza fases de comercialización de SPGV.

G-2.4 **Transportador**
La empresa que realiza el transporte de SPGV (en caja cerrada).

G-2.5 **Lote**
Conjunto de SPGV que se produce en un ciclo de fabricación, cuya característica esencial es la homogeneidad.

G-2.6 **Número de lote**
Designación impresa en el rótulo de cada unidad del producto, constituida por combinaciones de letras, números o símbolos, que permita identificar el lote a que ésta pertenece y, en caso de necesidad, localizar y repasar todas las operaciones de producción, inspección y control practicadas durante la fabricación, acondicionado, almacenamiento y distribución del mismo.

G-2.7 **Cuarentena**
Retención temporaria de un lote de producto con la prohibición de usarlo hasta que el mismo sea aprobado por el Control de Calidad.

G-3 Condiciones generales

G-3.1 **Recepción**

G-3.1.1 La recepción de SPGV debe estar orientada por procedimientos escritos que incluyan directivas específicas con respecto a cada producto, en un todo de acuerdo a las recomendaciones de esta Norma.

G-3.1.2 La recepción debe ser efectuada por personal debidamente habilitado y entrenado en cuanto a las características del producto de manera de evaluar sus condiciones.

G-3.1.3 El responsable de la recepción debe consignar y anotar en la factura:
a) nombre del (los) producto(s);
b) nombre del fabricante;
c) número de lote;
d) nombre del transportador;
e) número de patente del vehículo;
f) tipo de vehículo (cerrado, abierto con cubierta, furgón, etc.);
g) condiciones higiénicas;
h) condiciones de estibado de la carga;
i) fecha y hora de llegada.

G-3.1.4 Se deberán tener en cuenta las siguientes observaciones en la descarga del material:
a) evitar golpes que puedan ocasionar daños al producto;
b) verificar y separar los productos de acuerdo con sus números de lote, para facilitar su almacenamiento;
c) inspeccionar visualmente algunas unidades para verificar la integridad de las mismas.

G-3.1.5 En caso de que el vehículo sea considerado inadecuado o bien que los productos presentaran daños en su embalaje externo, la carga debe ser puesta en cuarentena debidamente identificada y el comprador deberá comunicar por escrito lo ocurrido al fabricante o distribuidor y enviar copia a la autoridad sanitaria si lo considerase necesario.

G-3.2 **Almacenamiento**

G-3.2.1 El almacenamiento de SPGV debe estar orientado por procedimientos escritos que incluyan indicaciones específicas para cada producto de acuerdo con las recomendaciones de esta Norma.
G-3.2.2 El lugar de almacenamiento debe tener capacidad suficiente para permitir la separación selectiva y ordenada de los productos y la rotación de stocks.

G-3.2.3 El área de almacenamiento debe estar seca, ventilada, protegida del sol y limpia.

G-3.2.4 El almacenamiento de los productos se debe realizar en condiciones adecuadas de temperatura, humedad e iluminación, de acuerdo con las instrucciones del fabricante, de manera de no afectar la identidad y calidad del producto.

G-3.2.5 El apilado de las cajas debe hacerse separado del suelo para facilitar la limpieza, y seguir las instrucciones del fabricante en cuanto al máximo de cajas a apilar.

G-3.2.6 El almacenamiento debe ser ordenado de manera que permita individualizar cada lote y dispensar los mismos en orden cronológico de sus fecha de vencimiento.

G-3.3 **Dispensación**

G-3.3.1 La dispensación de SPGV debe ser orientada por procedimiento escritos que incluyan instrucciones específicas para cada producto conforme a las recomendaciones de esta Norma.

G-3.3.2 Antes de la dispensación se debe:
a) identificar el número de lote y su fecha de vencimiento;
b) inspeccionar visualmente cada unidad a ser dispensada y verificar el aspecto de la solución y la integridad del recipiente;
c) transportar el material en forma adecuada, evitando comprometer el embalaje y sin retirar la protección plástica o de cartón;
d) llevar un registro de dispensación por lote y área de uso.

En caso de que desde el área de uso se comuniquen observaciones de reacciones adversas u otras, separar el lote y comunicar inmediatamente, por escrito, al fabricante o distribuidor y a la autoridad sanitaria si se considera necesario.

ANEXO H

VALIDACION DEL PROCESO DE ESTERILIZACION POR VAPOR

CONTENIDO

H-1 Objetivo

Esta norma establece las condiciones exigidas para validar un ciclo de esterilización por calor húmedo, de modo de garantizar la eficiencia del proceso, es decir, garantizar una probabilidad de sobrevida microbiana no superior a 1×10^{-6} (menos de una unidad no estéril por cada millón de unidades) para productos parenterales esterilizados terminalmente.

H-2 Definiciones

A efecto de esta norma, son adoptadas las siguientes definiciones:

H-2.1 **Validación:** Programa formal para comprobar la eficiencia y reproducibilidad de una técnica, operación o proceso.

H-2.2 **Validación de ciclos de esterilización:** Procedimiento que confirma que la letalidad del ciclo es suficiente para garantizar una probabilidad de sobrevida microbiana no superior a 1×10^{-6}.

H-2.3 **Protocolo:** Documento conteniendo una descripción del programa a seguir en la evaluación del proceso de esterilización.

H-2.4 **Certificación:** Función administrativa en la cual se realiza la revisión y la aprobación del proceso, como etapa final del programa de validación.

H-2.5 **Esterilización terminal:** Procedimiento aplicado a recipientes cerrados que contienen SPGV, garantizando una probabilidad de sobrevida microbiana no superior a 1×10^{-6} en el producto.

H-2.6 **Esterilidad:** Es la ausencia de microorganismos viables. Se supone que los productos que cumplen los criterios de esterilización terminal están estériles.

H-2.7 **Biocarga pre-esterilización:** Número de microorganismos viables presentes en el producto, envasado y cerrado, antes de la esterilización.

H-2.8 **Indicador biológico:** Es un sistema conteniendo microorganismos de concentración y resistencia térmica conocidas, del cual se puede anticipar una tasa de mortalidad previsible cuando es expuesto a parámetros físicos específicos.

H-2.9 **Calificación:** Parte del programa de validación, donde el control de los parámetros físicos del sistema de esterilización es evaluado para demostrar su adecuación para realizar lo que fue propuesto en el proceso proyectado.

H-2.10 **Recalificación:** Repetición de una parte o de todos los requisitos de la Calificación para reevaluar la utilidad del proceso.

H-2.11 **Estudio de distribución de calor:** Estudio para documentar que la distribución del medio esterilizante en el interior de la cámara garantiza que todos los recipientes reciban una cantidad aceptable y uniforme de calor, durante el proceso de esterilización.

H-2.12 **Estudio de penetración de calor:** Estudio para asegurar que el recipiente menos calentado en el interior de la carga sea suficientemente expuesto al calor letal.

H-2.13 **Valor "D":** Tiempo, expresado en minutos, a determinada temperatura, necesario para conseguir una reducción logarítmica (o del 90%) en el número de microorganismos.

H-2.14 **Valor "z":** Número de grados de temperatura necesarios, bajo condiciones específicas, para conseguir una reducción logarítmica (o del 90%) en el valor "D".

H-2.15 **Valor de "F^z_t":** Tiempo equivalente a una temperatura **t** suministrado a un producto con el propósito de su esterilización, para un valor específico de **z**.

H-2.16 **Valor de F_0:** Tiempo equivalente a 121 °C suministrado a un producto con el propósito de su esterilización, para un valor de **z** = 10.

H-3 CONDICIONES GENERALES

H-3.1 Este documento fija los procedimientos a seguir para la calificación y validación del proceso de esterilización de las SPGV, de modo de garantizar su eficiencia.

H-3.2 La esterilización requiere un abordaje multidisciplinario, integrando programas microbiológicos, físicos y de ingeniería, para garantizar la esterilidad, sin comprometer la calidad total del producto.

Características de las soluciones tales como potencia, composición química, pH, ausencia de partículas, no deben ser adversamente afectadas por el proceso de esterilización.

H-3.3 Una SPGV está definida como estéril si sufrió una esterilización terminal . La eficiencia de la esterilización terminal puede establecerse por el uso de indicadores biológicos apropiados y métodos físicos que relacionen la resistencia térmica de la biocarga de pre-esterilización al ciclo de esterilización terminal. En éste caso, la resistencia al calor y la biocarga de pre-esterilización deben ser conocidas y monitoreadas.

H-4 CONDICIONES ESPECIFICAS

H-4.1 **Estudios de pre-validación**

Son un grupo de actividades pre-establecidas en procedimientos escritos, que deben ser completadas y documentadas antes de que se inicie la validación del ciclo de esterilización.

Los estudios de pre-validación involucran:

H-4.1.1 Definición de los parámetros físicos del ciclo, los criterios de control y los límites de tolerancia. Estos límites deben ser establecidos para garantizar que se alcancen los requisitos mínimos para la letalidad, y que no puedan ocurrir efectos adversos sobre el producto.

H-4.1.2 Documentación adecuada de cada operación.

H-4.1.3 Calibración, contra patrones certificados, de todos los equipos e instrumentos de medición usados en la pre-validación.

H-4.1.4 Determinación de las características del producto que puedan ser afectadas por influencia del proceso de esterilización, tales como:

a) integridad física del recipiente de SPGV durante y después del proceso.
b) Evaluaciones microbiológicas del sistema de cerrado del recipiente.
c) Estabilidad del producto bajo las condiciones de tiempo y temperatura.

H-4.1.5 Definición de las configuraciones de las cargas y establecimiento de la densidad de carga para que existan condiciones uniformemente reproducibles de transferencia de calor.

H-4.2 **Validación**

H-4.2.1 ***Introducción***

La validación de la esterilización es necesaria en las siguientes situaciones:

a) Para la confirmación de la eficiencia del proceso empleado.
b) Con cada cambio de las condiciones de un ciclo.
c) Al instalar un nuevo equipo.

Deben realizarse estudios de validación, en los cuales todos los criterios de aceptación descriptos en el protocolo deben ser cumplimentados.

La validación debe incluir:

a) Toda la documentación de los equipos,
b) La preparación del protocolo,
c) Los ensayos de calificación para demostrar la adecuación del proceso y, por tanto, la certificación final.

H-4.2.2 ***Protocolo de validación***

El protocolo de validación de la esterilización debe ser preparado con participación de los técnicos especializados en ingeniería, producción y control de calidad de producto.

El protocolo debe contener:

H-4.2.2.1 Especificaciones e identificación del equipo, producto y proceso de esterilización a ser calificado.

H-4.2.2.2 Especificación del tipo de equipo a usar para la recolección de datos, método de calibración e intervalos de tiempo en la recolección de datos.

H-4.2.2.3 Criterios de aceptación para:

a) Ciclo de esterilización;
b) Distribución y penetración de calor;
c) Control y desempeño de indicadores biológicos;
d) Aprobación del proceso de esterilización.

H-4.2.3 ***Calificación de los equipos y las instalaciones***

El programa de calificación debe ser establecido antes del uso rutinario de un sistema de esterilización nuevo o modificado. La finalidad es la de asegurar que el equipo sea capaz de reproducir los parámetros dentro de los límites establecidos para las especificaciones del proceso.

La calificación de los equipos debe incluir la descripción y/o diseños, proyectos, diagrama de flujos de:

a) Cámara de esterilización;
b) Sistema de cañerías;
c) Sistema de instrumentación (los instrumentos usados deben ser calibrados contra patrones certificados).

H-4.2.4 ***Métodos***

Se reconocen dos procedimientos básicos para la definición de los ciclos de esterilización en función de la termorresistencia de los productos a ser esterilizados.

H-4.2.4.1 *Método de la probabilidad de sobrevida*

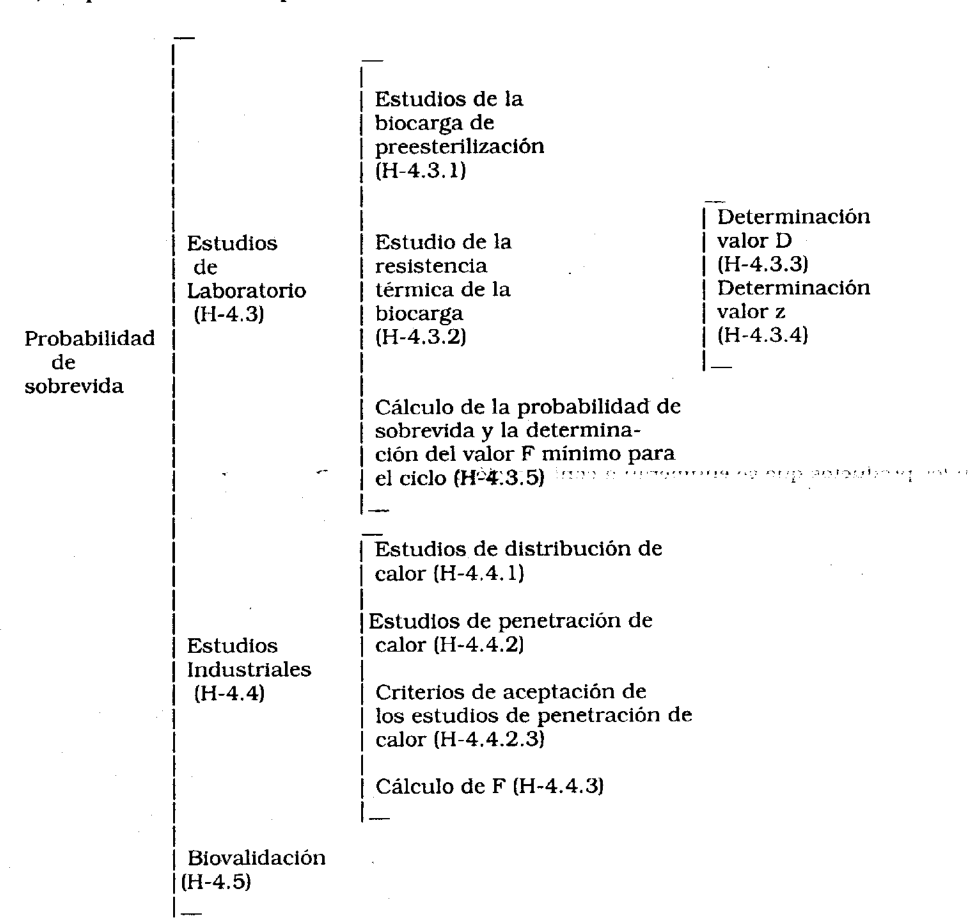
a) Fundamentos e indicaciones:

El método de la probabilidad de sobrevida establece los parámetros del ciclo en base al número de microorganismos que se encuentran presentes normalmente en el producto a ser esterilizado y en su resistencia térmica.

La combinación de estos datos determina la cantidad mínima de calor necesario para reducir la biocarga de pre-esterilización a una probabilidad de sobrevida microbiana no superior a 1×10^{-6}.

Generalmente este criterio se emplea cuando se desarrollan y se validan ciclos de esterilización para productos termosensibles. Sin embargo, si uno lo elige, podría ser empleado para materiales termoestables.

b) Etapas del método de probabilidad de sobrevida:

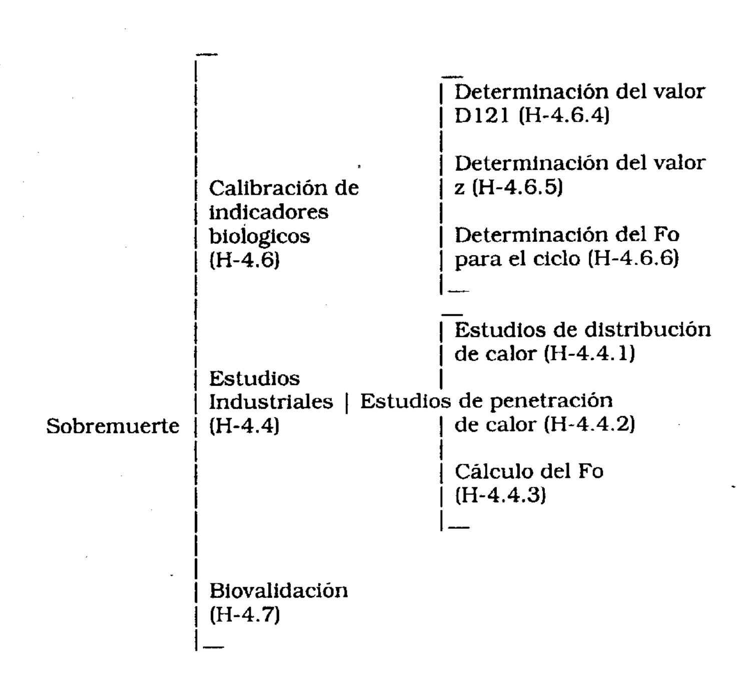


4.2.4.2 *Método de sobremuerte ("overkill")*

a) Fundamentos e indicaciones:

El método de sobremuerte establece por lo menos la misma probabilidad de sobrevida microbiana (no superior a 10^{-6}), sin tener en cuenta el número de microorganismos viables -biocarga- y su resistencia térmica. Este método es ampliamente empleado cuando se esterilizan materiales termoestables.

b) Etapas del método de sobremuerte:



H-4.3 **Estudios de laboratorio**

H-4.3.1 ***Estudios de la biocarga de pre-esterilización***
Consiste en la determinación del número de microorganismos asociados con el producto. El número y la frecuencia de los lotes analizados deben ser determinados por el fabricante en base a la variación del número de microorganismos de lote a lote, en el potencial crecimiento microbiano antes de la esterilización y en la variación estacional de la biocarga.

Los recuentos microbianos (determinación del número de unidades formadoras de colonias-ufc) de SPGV deben ser realizados en areas adecuadas para ensayos microbiológicos (flujo laminar), conforme a la siguiente metodología:
a) Filtrar un volumen adecuado de la SPGV, contenida en el recipiente final, a través de un filtro de membrana de 0.45 micrones (el método de recuento de colonias en placa puede ser utilizado cuando el número de microorganismos en la solución sea elevado).
b) Inocular las membranas con un medio de cultivo no selectivo adecuado (Soybean Casein Digest Agar, Tryptone Glicose Extract Agar, Eugon Agar) a 30°C-35°C por un mínimo de 72 (setenta y dos) horas.
c) Calcular el número de unidades formadoras de colonias (ufc) por recipiente de SPGV.

H-4.3.2 ***Estudio de la resistencia térmica (RT) de los microorganismos:***
En los productos termolábiles, el estudio de la RT de los microorganismos asociados con el producto y definidos en el estudio de la biocarga de pre-esterilización es necesario para determinar el tiempo mínimo de esterilización, para una reducción decimal de la biocarga a determinada temperatura (valor D), de modo de ofrecer una garantía aceptable para el proceso. Los microorganismos resistentes deben ser aquellos periodicamente aislados de varios productos, que por medio de ensayos de selección demuestran ser resistentes al calor.

H-4.3.2.1 *Sistemas para la determinación de la RT de los microorganismos:*
Existen diversos tipos de aparatos para la determinación precisa y reproducible de la RT de los microorganismos. Los más simples son:
a) Baño de aceite o glicerol: Ampollas selladas o tubos capilares conteniendo la suspensión líquida de los microorganismos se sumergen en el baño de aceite o glicerol a una determinada temperatura, constante, por un tiempo también determinado.
b) Retorta en miniatura o autoclave: Varios tipos de muestras (suspensiones en ampollas, tiras de papel inoculadas, esporas inoculados en vehículos sólidos, o productos inoculados) pueden ser expuestos dentro de la cámara, que puede suministrar fases rápidas de calentamiento y enfriamiento durante el periodo de exposición.

H-4.3.2.2 *Ensayos de selección de RT para la biocarga de un producto:*
El objetivo de los ensayos de selección es el de seleccionar los microorganismos resistentes para los cuales el valor D debe ser determinado.
a) Dar un choque térmico a la solución, durante 10 a 15 (diez a quince) minutos a 80°C-100°C, para eliminar células vegetativas y estimular la esporulación de los microorganismos.
b) Utilizar la suspensión de esporas resultantes para la determinación del valor D.

H-4.3.3 ***Determinación del valor D*** (reducción decimal de la biocarga, a determinada temperatura).

H-4.3.3.1 *Metodologia*
a) Con las formas esporuladas obtenidas en los ensayos de selección, inocular muestras de SPGV, en duplicado, con un numero conocido de esporas o utilizar tiras de papel o vehículos sólidos conteniendo también un número conocido de esporas.

b) Preparar controles positivos para determinar el número de esporas en la suspensión (o tira, etc.) a ser analizada. El número de esporas necesarias será basado en el esquema de cada experimento, pero generamente está en el orden de 10^4 a 10^7 esporas por muestra.

c) Exponer por lo menos 05 (cinco) muestras a una temperatura especificada durante, por lo menos, 3 (tres) intervalos de tiempo diferentes, para determinar el número de sobrevivientes (Calculo del valor D).

H-4.3.3.2 *Cálculo del valor D*
El valor D o tiempo de reducción decimal, a una determinada temperatura, es el tiempo necesario para inactivar el 90% de la población microbiana del producto, y puede ser calculado por curvas de sobrevida (recuento de ufc) o por el método de fracciones negativas.
a) Cálculo por curvas de sobrevida (recuento de ufc).
a1) Con los datos de sobrevida, realizar una curva semilogarítmica, colocando en un gráfico el logarítmo del número de sobrevivientes (en el eje y) y el tiempo de calentamiento a una determinada temperatura (en el eje x).
a2) Ajustar la recta de regresión lineal, siguiendo una ecuación de

$$y = a + bx$$

Considerando:
$y = \log_{10}$ del número de sobreviviente en el tiempo x
x = tiempo de calentamiento a una temperatura determinada
a = intersección del eje y a tiempo 0
b = pendiente de la recta
El valor D es la recíproca negativa de la pendiente de la recta.

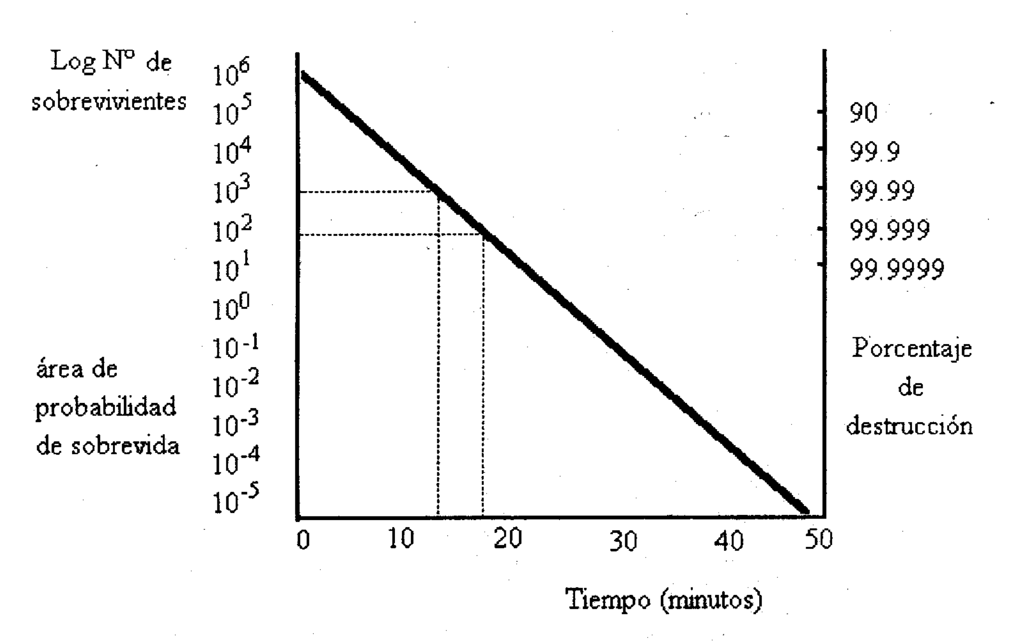


Fig. 1 - Curva de sobrevida

b) Cálculo por el método de fracciones negativas.
b1) Por lo menos 10 (diez) muestras inoculadas con el mismo número de esporas son calentadas a una temperatura determinada durante, por lo menos, 3 (tres) intervalos de tiempo diferentes.
b2) Luego del calentamiento, las muestras son incubadas en un medio adecuado (Soybeam Casein Digest Medium, Thioglycolate Fluid, etc.) a una temperatura ideal para el crecimiento de los microorganismos, por un mínimo de 7 (siete) días.
b3) Luego de 7 (siete) días de incubacion registrar la fracción de muestras negativas (sin crecimiento), siendo:
U = tiempo de exposición a la temperatura especificada
A = concentración inicial de microorganismos en la muestra
$B = 2{,}303 \log_{10} (n/q)$
n = número total de muestras inoculadas
q = número total de muestras negativas luego de la esterilización

$$D = \frac{U}{\log_{10}A - \log_{10}B}$$

H-4.3.4 ***Determinación del valor z*** (número de grados de temperatura necesarios para obtener una reducción logarítmica del valor D):
El valor z, se define como el número de grados de temperatura necesario para cambiar el valor D en un factor de 10; es útil para realizar cálculos que permitan la comparación de la letalidad de las esporas a diferentes temperaturas.
Para los fines del cálculo, cuando involucre la resistencia térmica de los microorganismos naturales, es apropiado presuponer un valor z = 10°C.
Cuando se utilizan indicadores biológicos para medir la letalidad durante la validación, se debe verificar el valor z de los mismos, ya que pueden existir discrepancias entre los valores de Fo determinados por sensores de temperatura (Fo presupone un z = 10°C) y valores de F determinados por indicadores biológicos cuando el valor z de los indicadores varía significativamente de 10°C.

H-4.3.5 ***Cálculo de la probabilidad de sobrevida y del valor F mínimo necesario para la esterilización:*** usando los datos de la biocarga y de los valores D y z:
El valor usado para representar la biocarga, es generalmente, el número máximo de microorganismos (recuento total por recipiente) encontrado en un producto dado. Cuando existe preocupación por los efectos adversos de un calentamiento excesivo, es aceptable considerar a la biocarga como el número máximo de bacterias formadoras de esporas por recipiente de producto. Los valores D usados en los cálculos del proceso son generalmente aquellos obtenidos en los microorganismos más resistentes aislados en el producto, presuponiendo que toda la población esté constituida por los microorganismos más resistentes al calor.

H-4.3.5.1 *Determinación de la probabilidad de sobrevida.*
Cuando se conoce el valor F para un ciclo de esterilización, la probabilidad de sobrevida microbiana para este ciclo es calculada a través de la siguiente fórmula:

$$\log_{10} B = \log_{10} A - \frac{F}{D}$$

donde:
B = probabilidad de sobrevida (nivel máximo aceptable para la probabilidad de sobrevida = 1×10^{-6})
A = biocarga del producto
D = Tiempo necesario para reducir en un 90% la población de microorganismos más resistentes encontrados en un producto.
F = letalidad mínima necesaria, presuponiendo z = 10°C, expresada como el número de minutos en que el recipiente más frío en la carga debe ser calentado a la temperatura especificada.

H-4.3.5.2 *Determinación del valor F mínimo necesario*
Cuando se conoce la biocarga de un producto, la resistencia de los microorganismos naturales y el nivel máximo de sobrevida microbiana aceptable, F se calcula por la siguiente fórmula:

$$F = D (\log_{10} A - \log_{10} B)$$

B = nivel máximo aceptable para la probabilidad de sobrevida.

H-4.3.5.3 *Determinación del tiempo de exposición*
El tiempo de exposición de un ciclo de esterilización necesario para suministrar el valor F mínimo exigido puede ser determinado de la siguiente manera:
Establecer el punto frío de la carga por sensores de temperatura y ajustar el tiempo de esterilización, de modo que el recipiente más frío esté a la temperatura de exposición por el tiempo especificado. Esto no considera la letalidad adicional recibida por el producto durante las fases de calentamiento y enfriamiento del ciclo de esterilización.

H-4.4 **Estudios industriales**

La validación de un nuevo proceso de esterilización debido a nuevas condiciones del ciclo o nuevos equipos, incluye estudios de calificación en los cuales se deben cumplir todos los criterios de aceptación descriptos en el protocolo. Cada cámara de esterilización (autoclave) de producción debe ser calificada. Cuando una serie de autoclaves idénticas hayan sido calificadas para un mismo ciclo de esterilización, se podrán biovalidar nuevos productos en cualquiera de las autoclaves idénticas.
Si un producto nuevo pudiera ser esterilizado usando un ciclo previamente calificado por su semejanza a un producto ya calificado, el producto nuevo puede ser calificado por equivalencia solo para ser esterilizado empleando aquellas autoclaves calificadas.

H-4.4.1 ***Estudios de distribución de calor***

H-4.4.1.1 *Introducción.*
Estos estudios se deben realizar en toda autoclave para cada configuración de carga y para cada tamaño de recipiente a no ser que se establezca un tamaño particular que represente el tamaño menos ideal. Se deben realizar suficientes estudios para confirmar que la distribución de calor es uniforme y reproducible en toda la cámara. Cada estudio debe emplear un mínimo de 10 (diez) sensores de temperatura (calibrados antes y despues de su uso en el estudio) que serán expuestos en el medio esterilizante dentro del autoclave.
Los estudios de distribución de calor se deberán repetir siempre que exista cualquier alteración en la configuración de la carga o cualquier modificación en el autoclave que pudiera alterar la distribución de calor.

H-4.4.1.2. *Colocación de los sensores de temperatura en la carga.*

Se debe distribuir un número adecuado de sensores de temperatura en el espacio geométrico del autoclave para que las zonas verticales y horizontales queden representadas. Colocar uno de los sensores de temperatura en posición próxima al sensor de temperatura del registrador del autoclave . Cada sensor debe ser ubicado en posición definida y debe permanecer en esta posición durante todo el estudio asegurado por dispositivos de fijación y no debe estar apoyado sobre los productos o las superficies internas del autoclave.

H-4.4.1.3. *Criterios de aceptación de los estudios de distribución de calor.*

a) No deben presentarse variaciones de temperatura superiores a 2°C por encima o debajo de la media de las temperaturas de todos los sensores durante el periodo en que las cargas permanezcan a la temperatura de la exposicion.

b) Los sensores de temperatura se deben calibrar antes y despues de cada estudio y los resultados de las calibraciones no deben presentar variaciones de temperatura de ± 0,5°C con respecto al termometro de referencia.

c) Los parametros operativos del ciclo de esterilizacion se deben cumplir de acuerdo con las especificaciones del protocolo.

d) La diferencia de temperatura entre el sensor del registrador de temperatura del autoclave y el sensor en estudio no debe variar en mas de 1,0°C.

e) Debe haber por lo menos 9 (nueve) sensores funcionando correctamente durante el estudio.

H-4.4.2.***Estudios de penetración de calor.***

H-4.4.2.1. *Introducción.*

Los estudios de penetración de calor se realizan para asegurar que el envase más frio, dentro de una determinada configuración de carga, esté expuesto consistentemente a suficiente letalidad térmica. Deben ser realizados en cada cámara usando por lo menos las configuraciones de carga máxima y mínima. Realizar el estudio en envases de diferentes tipos y tamaños. El envase debe contener el volumen de llenado máximo con una solución con carácteristicas de calentamiento tan lentas como la de calentamiento más lento de las soluciones a esterilizar.

H-4.4.2.2. *Colocación de los sensores de temperatura en la carga.*

a) En cada estudio se debe emplear un mínimo de 10 (diez) recipientes con un sensor de temperatura sumergido en la solución, ubicados en sectores de la carga previamente determinados.

b) Para cada estudio pueden usarse 10 (diez) envases inoculados con un indicador biológico, que pueden ser los mismos 10 (diez) envases con sensores o unidades diferentes colocadas en posiciones adyacentes a los sensores de temperatura.

c) Realizar un número suficiente de estudios de penetración de calor para determinar si el valor de Fo pre-establecido se reproduce consistentemente a través de todo el autoclave.

Los datos empleados para calcular el valor Fo deben ser obtenidos en aquella etapa del ciclo de esterilización donde la temperatura en el interior del autoclave esté estabilizada y haya alcanzado los valores especificados en el protocolo, de acuerdo con lo establecido en los estudios de distribución de calor.

d) El sensor de temperatura se debe fijar al recipiente lleno con solución, de modo que quede sumergido en el líquido sin tocar las paredes del recipiente. Dado que cada recipiente posee características propias, el fabricante debe desarrollar dispositivos funcionales que garanticen que el sensor quede bien ubicado, además de permanecer inmovilizado en la posición preestablecida dentro del autoclave, durante los estudios. Las unidades con sensores no deben presentar pérdidas.

e) Distribuir las 10 (diez) unidades con sensores en el espacio geométrico interior del autoclave, variando las posiciones de estudio en estudio, de modo de ubicar posibles sectores de calentamiento lento. Se recomienda el empleo de un programa de computación para calcular la posición al azar de los sensores.

H-4.4.2.3. *Criterios de aceptación de los estudios de penetración del calor.*

a) Los sensores de temperatura se deben calibrar antes y después de cada estudio y los resultados de las calibraciones no deben presentar variaciones de temperatura de +/- 0,5°C con respecto al termómetro de referencia.

b) Se debe cumplir con los parámetros de operación del ciclo de esterilización de acuerdo con lo especificado en el protocolo.

c) Deben funcionar correctamente por lo menos 9 (nueve) sensores durante el estudio.

d) Los recipientes con sensores de temperatura no deben presentar pérdidas durante el estudio.

e) Los datos recolectados durante los estudios de penetración de calor deben ser evaluados estadisticamente para determinar la variación esperada en la letalidad generada por un determinado ciclo.

H-4.4.3. ***Cálculo del valor de F.***

Existen varias fórmulas para el cálculo del valor de F:

a) Utilizando la fórmula.

$$F = t . L$$

Donde: t = intervalo de tiempo entre las medidas de temperatura.

L = sumatoria de las tasas de letalidad en cada intervalo.

Calcular las tasas de letalidad (L) a intervalos de tiempo predeterminadas para cada sensor. Para mayor precisión se recomienda que las lecturas de temperaturas sean realizadas a intervalos de 1 (un) minuto.

$$L = 10^{T1 - T2/Z}$$

Donde: L = Tasa de letalidad a cada intervalo de tiempo.

T1= temperatura del sensor en el instante T1.

T2= temperatura de referencia = 121°C.

Z = Constante igual a 10°C (valor de Z)

b) Una forma todavia más práctica de calcular el valor de F es a través del uso de una Tabla de Tasas de Letalidad. Para cada lectura de temperatura del sensor se busca el valor correspondiente de L en la tabla. El cálculo del valor de F se realiza sumando los valores de L encontrados en la tabla, considerando Tasa de letalidad (L) para una temperatura de referencia de 121,11°C y un valor de Z = 10°C.

L= minutos a 121,11 °C por minuto a T°C.

Temp°C	0	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9
90	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001
92	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.002
93	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002
94	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002
95	0.002	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003
96	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003	0.003	0.004	0.004	0.004	0.004
97	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.004	0.005	0.005	0.005
98	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.006	0.006	0.006	0.006
99	0.006	0.006	0.006	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.007	0.008
100	0.008	0.008	0.008	0.008	0.008	0.009	0.009	0.009	0.009	0.010
101	0.010	0.010	0.010	0.010	0.011	0.011	0.011	0.011	0.012	0.012
102	0.012	0.013	0.013	0.013	0.013	0.014	0.014	0.014	0.015	0.015
103	0.015	0.016	0.016	0.017	0.017	0.017	0.018	0.018	0.019	0.019
104	0.019	0.020	0.020	0.021	0.021	0.022	0.022	0.023	0.023	0.024
105	0.024	0.025	0.026	0.026	0.027	0.027	0.028	0.029	0.029	0.030
106	0.031	0.032	0.032	0.033	0.034	0.035	0.035	0.036	0.037	0.038
107	0.039	0.040	0.041	0.042	0.043	0.044	0.045	0.046	0.047	0.048
108	0.049	0.050	0.051	0.052	0.054	0.055	0.056	0.057	0.059	0.060
109	0.062	0.063	0.064	0.066	0.067	0.069	0.071	0.072	0.074	0.076
110	0.077	0.079	0.081	0.083	0.085	0.087	0.089	0.091	0.093	0.095
111	0.097	0.100	0.102	0.104	0.107	0.109	0.112	0.115	0.117	0.120
112	0.123	0.126	0.128	0.131	0.135	0.138	0.141	0.144	0.148	0.151
113	0.154	0.158	0.162	0.166	0.169	0.173	0.177	0.182	0.186	0.190
114	0.194	0.199	0.204	0.208	0.213	0.218	0.223	0.229	0.234	0.239
115	0.245	0.251	0.256	0.262	0.268	0.275	0.281	0.288	0.294	0.301
116	0.308	0.315	0.323	0.330	0.338	0.346	0.354	0.362	0.371	0.379
117	0.388	0.397	0.406	0.416	0.425	0.435	0.446	0.456	0.467	0.477
118	0.489	0.500	0.512	0.523	0.536	0.548	0.561	0.574	0.587	0.601
119	0.615	0.629	0.644	0.659	0.674	0.690	0.706	0.723	0.739	0.757
120	0.774	0.792	0.811	0.830	0.849	0.869	0.889	0.910	0.931	0.953
121	0.975	0.997	1.021	1.044	1.069	1.094	1.119	1.145	1.172	1.199
122	1.227	1.256	1.285	1.315	1.346	1.377	1.409	1.442	1.475	1.510
123	1.545	1.581	1.618	1.655	1.694	1.733	1.774	1.815	1.857	1.901
124	1.945	1.990	2.037	2.084	2.133	2.182	2.233	2.285	2.338	2.393
125	2.448	2.505	2.564	2.624	2.685	2.747	2.811	2.877	2.944	3.012
126	3.082	3.154	3.228	3.303	3.380	3.459	3.539	3.622	3.706	3.792
127	3.881	3.971	4.063	4.158	4.255	4.354	4.455	4.559	4.665	4.774
128	4.885	4.999	5.116	5.235	5.357	5.481	5.609	5.740	5.873	6.010
129	6.150	6.293	6.440	6.590	6.744	6.901	7.061	7.226	7.394	7.566
130	7.743	7.923	8.108	8.296	8.490	8.687	8.890	9.097	9.309	9.526
131	9.747	9.974	10.207	10.445	10.688	10.937	11.192	11.452	11.719	11.992
132	12.271	12.557	12.850	13.149	13.455	13.769	14.089	14.418	14.753	15.097
133	15.449	15.808	16.177	16.554	16.939	17.334	17.737	18.151	18.573	19.006
134	19.449	19.902	20.365	20.840	21.325	21.822	22.330	22.850	23.382	23.927

H-4.5 **Biovalidación por el método de probabilidad de sobrevida**

H 4.5.1 ***Introducción***

El método establece los parámetros del ciclo en base al número de microorganismos presentes en el producto antes de la esterilización (biocarga) y a la resistencia térmica de dichos microorganismos. La combinación del número y de la resistencia térmica determinará la cantidad de calor requerida para alcanzar la probabilidad de sobrevida microbiana en el producto a un valor no superior a 10^{-6} microorganismos. Generalmente este método se emplea en la validación de ciclos de esterilización de productos termolábiles.

H-4.5.2 ***Los estudios microbiológicos para la biovalidación deben incluir:***

a) Programa de monitoreo microbiológico ambiental.

b) Programa de monitoreo de la biocarga pre esterilización y de determinación de la resistencia térmica de los microorganismos.
c) Estudios de laboratorio de los valores de D y Z de los bioindicadores.
d) Evaluación de los datos microbiológicos con el objeto de asegurar que la letalidad del proceso responde a las especificaciones proyectadas para la esterilización.

H-4.5.3 ***Metodología***

H-4.5.3.1 *Preparación de los envases inoculados con bioindicador en la carga de esterilización*
a) Usar 10 (diez) envases llenos con la solución recientemente preparada, e inocular cada envase con la suspensión de esporos en magnitud cercana a 10^6 a 10^7.
Los microorganismos a utilizar como bioindicadores deben ser seleccionados a partir de la biocarga de preesterilización en base a su resistencia al calor.
b) Los sensores de temperatura deben ser colocados en los envases inoculados o bien en posiciones adyacentes a los mismos.

H-4.5.3.2 *Preparación y recuento de los controles positivos*
a) Preparar 2 (dos) envases inoculados de modo similar a lo indicado en 4.5.3.1.(a) para control positivo.
b) Homogeneizar la solución dentro de los envases agitándola vigorosamente por 3 (tres) a 5 (cinco) minutos.
c) Pipetear 1.0 mL de muestra y efectuar una serie de diluciones 1:10 en solución estéril de cloruro de sodio al 0.9 %, hasta obtener una concentración final de aproximadamente 30-300 esporos por mL. Inocular las diluciones por triplicado, en cajas de Petri con medio de cultivo e incubar por 24 (veinticuatro) horas - 72 (setenta y dos) horas.
d) Efectuar el conteo de unidades formadoras de colonias (UFC).
Nota: Los medios de cultivo a ser utilizados y las condiciones del ensayo e incubación dependerán del tipo de microorganismo utilizado como bioindicador.

H-4.5.3.3 *Ensayo de los envases inoculados*
a) Recoger los envases inoculados y esterilizados inmediatamente después de completado el ciclo de esterilización.
b) Considerar los envases como muestras para ensayo de esterilidad, efectuando el ensayo por el método de filtración por membrana, en un ambiente adecuado.
c) Incubar durante 7 (siete) días la membrana en el medio de cultivo y condiciones indicadas para el microorganismos utilizado como bioindicador.
d) Efectuar el recuento de UFC o utilizar el método de fracciones negativas a fin de determinar el número de sobrevivientes.

H-4.5.3.4 *Evaluación de los resultados*
Determinar la letalidad efectiva del ciclo de esterilización mediante la ecuación siguiente:

$$F^z_t = D^z_t\,(\log_{10}A - \log_{10}B)$$

Donde:

D^z_t = valor determinado previamente por estudios de laboratorio para el bioindicador empleado
A = número de esporos inoculados por envase
B = número de microorganismos sobrevivientes por envase.

Cuando se utilice el método de fracción negativa:

$$B = 2.303 \log_{10} (n/q)$$

Donde:

n = número total de recipientes inoculados
q = número de recipientes inoculados negativos

H-4.6 **Calibración de los indicadores biológicos para el método de sobremuerte**

H-4.6.1 ***Introducción***

Los indicadores biológicos son utilizados en la validación para medir la letalidad producida por el ciclo de esterilización, de manera de asegurar que la probabilidad de sobrevida microbiana sea no superior a 1×10^{-6} Los indicadores biológicos que se utilicen deben ser calibrados antes de su uso, sean ellos de origen comercial o preparados en el laboratorio.
Cuando la letalidad del ciclo sea suficiente para producir 12 log de reducción en microorganismos que tengan un valor D de 1 (un) minuto, no será necesario efectuar estudios rutinarios de biocarga ni de resistencia térmica en productos aislados.

H-4.6.2 ***Microorganismos utilizados como indicadores biológicos***

Debido a su elevada resistencia al calor, se utilizan frecuentemente como microorganismos de prueba tanto el Clostridium sporogenes como el Bacillus stearothermophilus.

El número y resistencia térmica de poblaciones de esporos son criterios importantes en la selección de indicadores biológicos para el proceso de esterilización por vapor.

H-4.6.3 ***Tipos de soporte***

El tipo de soporte es un factor importante en la determinación de los valores D y Z de los indicadores biológicos debido a que puede afectar la resistencia de los mismos.
Frecuentemente se utilizan los siguientes tipos de soporte:
a) microorganismos suspendidos en la solución
b) tiras de papel
c) material de la misma composición que el producto a ser esterilizado.
Los valores de D y Z deben ser determinados utilizando el mismo tipo de soporte usado para controlar el ciclo de esterilización.

H-4.6.4 ***Determinación del valor D (reducción decimal del indicador biológico)***

H-4.6.4.1 *Metodología*

a) Inocular muestras de SPGV, por duplicado, con una suspensión que contenga un número conocido de esporos del indicador biológico seleccionado.
b) Preparar controles positivos para determinar el número de esporos en la suspensión (o tira, etc) a ser ensayada. El número de esporos necesarios deberá basarse en el esquema de cada experiencia, pero generalmente es del orden de 10^4 a 10^7 esporos por muestra.
c) Exponer por lo menos 5 (cinco) muestras a una temperatura determinada por, por lo menos, 3 (tres) intervalos de tiempo diferentes, a fin de determinar el número de sobrevivientes (cálculo del valor D).

H-4.6.4.2 *Cálculo*

El valor D, o tiempo de reducción decimal, a determinada temperatura, es el tiempo necesario para inactiva el 90% de la población microbiana del producto por el método de la fracción negativa, de acuerdo a lo descripto en 4.3.3.2. (a) y (b) de esta norma.

H-4.6.5 ***Determinación del valor de Z*** (número de grados de temperatura necesarios para obtener la reducción logarítmica del valor D)

Se define el valor de Z como el número de grados de temperatura necesarios para cambiar el valor D por un factor de 10. Se puede determinar mediante los establecido en el punto 4.3.4 de esta norma.

H-4.6.6 ***Determinación del valor F_0***

Se recomienda el uso del Bacillus stearothermophilus como indicador biológico para ciclos de esterilización de productos resistentes al calor, debido a su elevada resistencia térmica. El valor D de estos indicadores biológicos debe ser mayor de 1 (un) minuto.

$$F_0 = D_{121}\,(\log_{10} A - \log_{10} B)$$

Donde:

F_0 = Tiempo a 121°C necesario para reducir en un 90% la población de microorganismos.
A = Concentración inicial de esporos por recipiente.
B = Nivel máximo aceptable para una probabilidad de sobrevida de 1×10^{-6}.

H-4.7 **Biovalidación por el método de sobremuerte ("overkill")**

H-4.7.1 ***Introducción***
El método establece los parámetros del ciclo en base a la resistencia térmica de los indicadores biológicos utilizados en el proceso de validación y la concentración de esporos presentes en el soporte utilizado en el ensayo.

Debido a su elevada resistencia térmica se utilizan frecuentemente como indicadores biológicos el Cl. sporogenes y el B. stearothermophilus. También se pueden utilizar otras especies bacterianas formadoras de esporos, siempre que sean debidamente calibradas.

H-4.7.2 ***Los estudios microbiológicos para biovalidación deben incluir:***

a) Soporte inoculado con un volumen conocido de una suspensión calibrada de esporos.
b) Controles positivos para verificar el conteo inicial.
c) Estudios microbiológicos a efectuar durante los ensayos de penetración del calor en 10 (diez) puntos del autoclave, de manera de asegurar que se hallen representados los puntos fríos del autoclave.
d) Carga patrón idéntica a la especificada para el uso rutinario de producción.

H-4.7.3 ***Metodología***

H-4.7.3.1 *Ensayo del producto con indicadores biológicos*
a) Inocular con el indicador biológico 10 (diez) envases que contengan el producto.
b) Retirar los recipientes inoculados inmediatamente después de la esterilización.
c) Considerar los recipientes como muestras para ensayo de esterilidad y realizar los ensayos en un ambiente adecuado.
d) Inocular en un medio de cultivo apropiado para el crecimiento de microorganismos (Trypticase Soy Broth), colocar a la temperatura ideal para su crecimiento y dejar por un período no inferior a las 72 (setenta y dos) horas.
e) Registrar el número de indicadores biológicos con resultados positivos y negativos en cuanto al desarrollo de microorganismos.

H-4.7.3.2 *Evaluación de los resultados*
Calcular la letalidad efectiva del ciclo de esterilización mediante la ecuación:

$$F^z_t = D^z_t\,(\log_{10} A - \log_{10} B)$$

Donde:

D^z_t = Valor previamente determinado por estudios de laboratorio para el indicador biológico utilizado
A = número de esporos inoculados por recipiente
B = número de microorganismos sobrevivientes por envase

Cuando se utilice el método de la fracción negativa debe usarse la siguiente ecuación:

$$B = 2.303 \log_{10} (n/q)$$

Donde:
n = número total de recipientes inoculados
q = número de recipientes inoculados negativos en cuanto al crecimiento de microorganismos

H-4.8 **Criterios de aceptación de la biovalidación**

H-4.8.1 Se considera aceptable el estudio de penetración del calor cuando, además de los requisitos establecidos en 4.4.2.3, todas las unidades inoculadas sometidas al ensayo de esterilidad no mostraron crecimiento de microorganismos.

H-4.8.2 Si ocurriera la presencia de un falso positivo se podría aceptar la biovalidación si se demostrara, luego del ensayo microbiológico, que el microorganismo positivo es diferente de utilizado como indicador biológico.

H-4.8.3 El recuento de microorganismos de los recipientes de control debe ser igual o mayor de 4×10^5.

H-4.8.4 Por lo menos 9 (nueve) unidades de las inoculadas deben estar íntegras (sin pérdida de solución).

H-4.9 **Condiciones de carga del autoclave**

Los estudios de calificación deben hacerse utilizando la carga máxima y mínima del autoclave. Si los resultados obtenidos mostraran variaciones significativas en la distribución del calor, también deberán efectuarse estudios con cargas intermedias.

H-4.10 **Modificaciones en el producto y/o su envase**

H-4.10.1 Se requerirá una nueva validación si hubiera cambios significativos en el recipiente.

H-4.10.2 También se requerirán nuevos estudios de validación que confirmen la eficacia del proceso en el caso de que hubiera cambios en la composición, viscosidad, volumen de la solución o de la capacidad del recipiente que pudieran afectar los valores de transferencia del calor.

H-4.11 **Evaluación de los resultados**

La documentación, incluyendo protocolos, datos obtenidos de los instrumentos, procedimiento, validación y calificación, deben ser revisados por los responsables de garantía de calidad que aprobarán por medio de una certificación formal la validación del proceso para esterilizar con seguridad los productos especificados en el protocolo. En caso de que los datos no sean considerados lo suficientemente confiables, se solicitarán nuevos estudios antes de la liberación del proceso en la etapa de validación.

H-5 Criterios para la revalidación

H-5.1 Se debe planear un estudio sencillo de calificación periódica con el objeto de detectar cambios inadvertidos. El período de tiempo debe estar determinado por las características del proceso de producción.

H-5.2 En los intervalos de tiempo que se especifiquen se deben recalificar equipamientos y procedimientos, empleando métodos ingenieriles o microbiológicos.

H-5.3 Después de efectuar cualquier modificación en el equipo debe efectuarse un estudio sencillo de calificación a fin de demostrar que el proceso de esterilización no fue alterado.

H-5.3.1 El regular mantenimiento preventivo o correctivo o la reposición de partes equivalentes no obligan a nuevos estudios de revalidación.

H-5.3.2 Si el mantenimiento implicara componentes electrónicos o de control, deberá efectuarse una revalidación a menos que se pueda demostrar que no se producirán alteraciones significativas con motivo de dicha acción.

H-5.4 De no efectuarse una revalidación por alguna de las razones expuestas, se deberá realizar la misma con intervalos no superiores a un año.

H-6 Recertificación

Deberá efectuarse luego de cada estudio de revalidación, con el objeto de revisar, documentar y aprobar los estudios efectuados.

ANEXO I

TAPONES DE ELASTOMERO PARA SOLUCIONES PARENTERALES DE GRAN VOLUMEN

CONTENIDO

I-1 Objetivo
I-2 Condiciones Generales
I-3 Condiciones específicas
I-4 Métodos de Análisis
I-5 Aceptación y Rechazo

I-1 Objetivo

Esta norma fija las condiciones exigibles relativas a los aspectos físicos,químicos y biológicos para elastómeros naturales o sintéticos, utilizados como tapones de recipientes conteniendo SPGV.

I-2 Condiciones Generales

Un tapón de elastómero natural o sintético para recipientes con SPGV debe:
a) Estar sujeto a exigencias especiales, especialmente en lo referente a componentes solubles, debido a su contacto con medicamentos de las más diversas composiciones.
b) Ser analizado por el fabricante en cuánto a la posibilidad de cesión de sus componentes y a la incompatibilidad con el producto.
c) Ser usado una única vez.
d) Tener la garantía del fabricante de que todas las piezas de una entrega han sido fabricadas con material de la misma formulación y que presentan las mismas propiedades. Cada lote debe ser examinado por separado.
e) Estar libre de materias extrañas, polvo, fibras, partículas de elastómero, pigmentos y de cualquier sustancia que pudiera ceder, en particular sustancias tóxicas, pirogénicas, de acción bacteriostática o bactericida y hemolíticas.
f) Ser almacenado a temperatura entre 0 °C y 30 °C al abrigo de la luz y de la radiación ultravioleta.
g) Ser lavado, antes del uso, de acuerdo con las instrucciones específicas provistas por el fabricante y que dependen del material con el cual fue fabricado.

I-3 Condiciones Específicas

I-3.1 **Requisitos físicos**

I-3.1.1 ***Color***
El color de cada lote de tapones de elastómero debe ser uniforme.

I-3.1.2 ***Dureza***
La dureza «Shore», de acuerdo con el método descripto en el ítem I-4.3.2, no debe variar de ±15% de la del patrón, dentro del período de aplicación, garantizado por el fabricante, y sin la influencia de otras sustancias.

I-3.1.3 ***Fragmentación***
Sólo para tapones que poseen un sitio para ser perforado con agujas hipodérmicas. Debe presentar, como máximo, una media de 5 fragmentos por tapón de elastómero, de acuerdo con el método descripto en I-4.3.3.

NOTA: La aparición de fragmentos depende de numerosas particularidades, inclusive del modo de punción. Aún utilizando una aguja hipodérmica nueva, con buena punta y bien pulida, pueden producirse fragmentos.

I-3.1.4 ***Penetrabilidad***
Sólo para tapones que poseen un sitio para perforar con agujas hipodérmicas. La fuerza necesaria para lograr la penetración de una aguja hipodérmica en tapones de elastómero no debe ser superior a 1000g, de acuerdo con el método descripto en I-4.3.4.

I-3.1.5 ***Compatibilidad con productos inyectables***
Realizar el ensayo sólo con cada producto nuevo según lo indicado en I-4.3.5.

I-3.1.6 ***Empaque e identificación.***
Los tapones deben ser empacados limpios, protegidos del polvo y de la luz, identificados con un rótulo que indique:
a) Declaración del contenido
b) Fecha de fabricación
c) Número de lote
d) Identificación del fabricante

I-3.2 **Requisitos químicos**

Los tapones de elastómero utilizados en los recipientes de SPGV deben cumplir las exigencias de la Tabla I.

TABLA I

ANALISIS	ESPECIFICACIONES
Aspecto de la solución extractiva	Pasa el ensayo
Metales pesados	Máx 2.0 ppm
Amonio	Máx 2.0 ppm
Cloruros	Máx 4.0 ppm
Sulfuros volátiles	Máx 0.154 mg Na_2S / 20 cm2
Zinc soluble	Máx 5.0 ppm
Sustancias reductoras	Máx 1.5 mL de $Na_2S_2O_3$ 0.01 N / 10 mL
Acidez o alcalinidad	Máx 0.8 mL HCl 0.01N ó 0.3mL NaOH 0.01N / 20 mL
Residuo seco	Máx 4 mg / 100 mL de extractivo
Absorbancia	Máx 0.2 entre 220 y 360 nm

I-3.3 **Requisitos biológicos**

a) ***Sustancias piretógenas***: los tapones de elastómeros no deben liberar a las soluciones sustancias capaces de ejercer efectos piretogénicos.
Requisito para el ensayo de piretógenos: negativo.
Límite para el ensayo de endotoxinas bacterianas: menor a 0.5 UE/ml.

b) ***Toxicidad***: los tapones de elastómero no deben liberar a las soluciones sustancias capaces de ejercer efectos tóxicos.

c) ***Acción bacteriostática o bactericida***: Los tapones de elastómero no deben tener acción bacteriostática o bactericida.

I-4. Métodos de análisis

I-4.1 **Periodicidad**
Los ensayos deben ser realizados sobre cada lote, a menos que exista un programa formal de certificación de proveedores en el cual la periodicidad esté definida.

I-4.2 **Muestreo**
Los tapones de elastómero deben ser muestreados, lote a lote, según un método estadístico $\sqrt{n}+1$, dónde **n** es igual al número de envases y en cantidad suficiente para, como mínimo, poder realizar dos repeticiones de ensayos físicos, químicos y biológicos.

I-4.3 **Ensayos físicos**
Las muestras destinadas a ensayos físicos deben ser lavadas dos veces con agua deionizada, esterilizadas durante 30 minutos en vapor de agua saturado a presión a 121 °C +/- 2 °C, colocados en estufa a 60 °C como máximo durante 60 minutos y guardados en frasco de vidrio cerrados hasta el inicio de los ensayos.

I-4.3.1 ***Color***
Examinar las muestras luego de su enfriamiento, observando la presencia de manchas o decoloración.

I-4.3.2 ***Dureza***
Examinar la dureza del elastómero, realizando las lecturas con un Durómetro en partes planas, o secciones especiales del tapón. En caso de ser necesario la lectura debe hacerse sobre una superficie plana con un espesor de 6,25 mm obtenida por superposición de una cantidad suficiente de trozos planos cortados. El durómetro debe ser calibrado con frecuencia con un bloque patrón provisto con cada instrumento.

I-4.3.3 ***Fragmentación***
a) Llenar hasta la mitad con agua libre de partículas, 20 frascos y taparlos de forma apropiada con tapones en ensayo.
b) Usando una aguja hipodérmica 21 G (0.813 mm x 38 mm) y de punta normal, perforar 5 veces una cara del tapón, con una velocidad de 20 +/- 1cm/min asegurandose que las 5 perforaciones esten dentro de un círculo de 5 mm de diámetro y tan equidistantes unas de otras como sea posible.
c) Luego de la 5ª perforación, sin retirar la aguja del tapón, conectarle a la aguja una jeringa hipodérmica limpia, conteniendo cerca de 1 mL de agua libre de partículas e inyectar el agua en el frasco.
d) Retirar la aguja y examinar cuidadosamente para verificar si la punta del bisel quedó despuntada. Si esto fuera evidente, descartar el frasco y su contenido y sustituirlo por uno nuevo.
e) Repetir el ensayo sobre los otros frascos tapados, usando una aguja nueva para cada tapa.
f) Filtrar el agua de cada frasco, a través de un filtro Buchner usando papel de filtro de color contrastante (si el tapón en ensayo fuera blanco el papel de filtro debería ser teñido con un color contrastante, por ejemplo con azul de metileno).
g) Contar el número de fragmentos sin ayuda artificial (como por ejemplo lentes de aumento).

I-4.3.4 ***Penetrabilidad***
Tapar 5 frascos con los tapones a ser ensayados. Penetrar, cada uno de ellos con una aguja hipodérmica 21 G (0.813 mmx 38 mm) a una velocidad de 20 +/- 1cm/min, usando un dispositivo para medir el esfuerzo de penetración con una precisión de +/-25 g para una lectura de 1000g.
Asegurar que la penetración de la aguja sea en la posición perpendicular a la superficie del tapón. Registrar la fuerza máxima para cada penetración.

I-4.3.5 ***Compatibilidad con productos inyectables*** (Sólo para productos nuevos o formulaciones nuevas del tapón)

a) Para la preparación de las muestras de ensayo emplear como mínimo 32 y como máximo 50 tapones preparados de acuerdo a lo indicado en I-4.3, para cada producto inyectable con el cual se pretende ensayar su compatibilidad y usar frascos del mismo tipo del que normalmente se emplean con el producto.
b) Preparar el mismo número de frascos control con tapones lavados, autoclavados y previamente aprobados.
c) Llenar los frascos con la solución con la cual van a ser usados, en las condiciones normales de envasado del producto.
d) Cerrar los frascos adecuadamente y examinar para verificar si presentan cualquier alteración (por ejemplo color, turbidez, etc). Si el examen no fuera satisfactorio, descartarlos y preparar nuevas muestras.
e) Esterilizar los frascos en las condiciones recomendadas para el producto, colocando la mitad de ellos en posición invertida.
f) Mantener los frascos con la mitad en posición invertida, en las condiciones de almacenamiento indicadas e inspeccionar visualmente a cada uno de los periodos recomendados en la tabla siguiente, para observar la presencia de cualquier alteración visible.

Condiciones de almacenamiento	Nro de muestras de ensayo y control	Inspección(*) (meses)
4 °C (heladera)	4+4	1,3,6,9 y 12
25 °C	8+8	1,3,6,9 y 12
38 °C	8+8	1,3,6,9 y 12
38 °C/16 hs y 4 °C/8 hs alternadamente,a 90%-100% de HR	8+8	1,3,6,9 y 12 1,3,6,9 y 12
50 °C u otra temperatura conveniente	4+4	1,2 y 3

(*) Inspección en los intervalos luego del inicio del ensayo.

Observaciones:
1. El almacenamiento a 25 °C y 38 °C es el de mayor importancia para la evaluación de la compatibilidad de los tapones con los productos.
2. El almacenamiento a 50 °C o temperaturas mas altas tiene importancia sólo en los casos en que la incompatibilidad sólo pueda ser evidenciada a temperaturas por encima de 38 °C y puede ser usado como un ensayo acelerado.
3. El almacenamiento a 4 °C no es importante para la evaluación de la compatibilidad, pero es útil para evaluar si la apariencia inicial sufre alguna alteración por acción de la temperatura.
4. El almacenamiento con alto tenor de humedad (90%-100% de HR) está incluido por el posible efecto adverso en la penetrabilidad y fragmentación de los tapones en ensayo.

g) Evaluar la solución de producto ensayado para verificar si continúa cumpliendo sus especificaciones (potencia, toxicidad, contenido bacteriostático, etc), al mismo nivel que los frascos control.

h) Inspeccionar los tapones observando decoloración, porosidad, hinchamiento o cualquier otra señal de deterioro.

Los tapones deben ser ensayados también en cuanto a penetrabidad y fragmentación.

Si los tapones se presentaran decolorados luego del contacto con el líquido, deben ser reensayados luego de una noche de reposo para su secado.

La ocurrencia de cualquiera de las citadas anormalidades debe ser considerada como evidencia de incompatibilidad entre el tapón y el producto.

I-4.3.6 ***Empaque e identificación***

El empaque e identificación de los tapones en el momento de su recepción, debe cumplir con los requisitos indicados en I-3.1.6.

I-4.4 **Ensayos químicos**

Los ensayos químicos se llevarán a cabo de acuerdo con lo establecido en la edición vigente de la Farmacopea Europea.

I-4.5 **Ensayos biológicos**

I-4.5.1 ***Sustancias piretógenas***

Utilizar la metodología descripta en el **Anexo L «Ensayos biológicos», L-2 Ensayo de piretógenos y L-3 Ensayo de endotoxinas bacterianas.**

Se puede realizar cualquiera de los dos ensayos.

I-4.5.1.1 *Preparación de la muestra para el ensayo de piretógenos*

a) Usar una cantidad de muestra correspondiente a una superficie total de 100 cm2+/-5 cm2 para preparar 200 mL de solución extractiva.

b) Colocar las muestras en un frasco previamente lavado con agua para inyectables, estéril y apirogénica. Adicionar 200 mL de solución fisiológica de cloruro de sodio y tapar el frasco adecuadamente.

Extraer durante 30 minutos a 121 °C +/- 2 °C.

c) Enfriar a temperatura ambiente y llevar al volúmen originalmente contenido en el frasco, con agua para inyectables estéril y apirogénica.

I-4.5.2 ***Ensayos de toxicidad***

Los tapones de elastómero deben ser sometidos a los ensayos de reactividad biológica, de acuerdo con lo indicado en **Anexo L-5: Ensayos de reactividad biológica**.

I-4.5.2.1 *Preparación de muestras para el ensayo de reactividad biológica in vitro*

a) Usar una cantidad de muestra correspondiente a una superficie total de 100 cm2+/-5 cm2 para preparar 200 mL de solución extractiva.

b) Colocar las muestras en un frasco y lavar dos veces con agua para inyectables estéril y apirogénica a 60°C dejando escurrir las aguas de lavado. Adicionar 200 mL de solución fisiológica de cloruro de sodio. Tapar los frascos con papel de aluminio y extraer durante 30 minutos a 121 °C +/- 2 °C.

c) Enfriar a temperatura ambiente y llevar al volúmen originalmente contenido en el frasco, con agua para inyectables estéril y apirogénica.

I-4.5.3 ***Ensayo para verificar la actividad bacteriostática o bactericida***

I-4.5.3.1 *Preparación de la muestra*

a) Usar una cantidad de muestra correspondiente a una superficie total de 100cm2 +/- 5cm2 para preparar 200 mL de solución extractiva.

b) Colocar las muestras, previamente lavadas (dos veces) con agua para inyectables estéril y apirogénica a 60 °C, en un frasco, previamente esterilizado, con 200 mL de una solución fisiológica de cloruro de sodio, estéril y apirogénica. Rápidamente extraer, durante 30 minutos, a 121 °C +/- 2 °C.

Observación: El líquido debe ser incoloro y no debe presentar turbidez.

I-4.5.3.2 *Procedimiento para el ensayo*

a) Mezclar 5 mL de la muestra (solución de ensayo) con 5 mL de caldo de carne (caldo nutriente) de concentración doble en un tubo de ensayo previamente esterilizado.

b) Preparar una solución control, mezclando 5 mL de caldo de carne, con 5 mL de agua para inyectables estéril en un tubo de ensayo previamente esterilizado.

c) Inocular ambos tubos de ensayo con 0.2 mL de un cultivo de Micrococcus pirogenes var.aureus de una antigüedad de 16 horas, diluido en proporción 10:10.000.

Incubar a 37 °C durante 72 horas.

d) Luego de la incubación, el contenido de los 2 tubos de ensayo debe presentar un evidente crecimiento de las bacterias de ensayo.

e) Comprobar el crecimiento de las bacterias de ensayo mediante la realización de un subcultivo en el medio de cultivo apropiado.

Interpretación: El crecimiento de germenes indica ausencia de actividad bacteriostática o bactericida en la muestra.

I-5 Aceptación o rechazo

Los tapones de elastómero serán aceptados siempre que cumplan las exigencias de esta Norma, en caso contrario, serán rechazados.

ANEXO J

ESTABILIDAD

CONTENIDO

J-1 Objetivo

Esta norma establece lineamientos generales para los estudios de estabilidad y criterios para la determinación del período de vida útil (fecha de vencimiento) de las SPGV.

J-2 Definiciones

A los fines de esta norma se adoptan las siguientes definiciones:

J-2.1 **Estabilidad**

Es la capacidad de un producto de mantener sus características originales conforme a sus especificaciones de pureza, calidad y potencia.

El estudio de la estabilidad se realiza en una fase previa a la comercialización de un producto nuevo o cuando se efectuaran cambios en el proceso de elaboración.

J-2.1.1 ***Características del producto***

a) *Características físicas*: deben conservarse las propiedades físicas tales como: aspecto, limpidez, ausencia de partículas extrañas, pH, y hermeticidad.

b) *Características químicas*: la degradación de sus principios activos no debe superar el 10 % y no deben presentarse sustancias extrañas en la composición del producto.

c) *Características biológicas*: el medicamento debe mantenerse estéril, libre de pirógenos y atóxico.

J-2.2 **Período de vida útil**

Es el tiempo (en días, meses y años) durante el cual un medicamento se mantiene, en la totalidad de su período de almacenamiento y de uso, dentro de los límites especificados y con las mismas propiedades y características que poseía en el momento de la fabricación.

J-3 Métodos

J-3.1 **Estabilidad natural**

Consiste en mantener un producto a una temperatura de 25 °C +/- 1 °C, en condiciones de humedad y exposición a la luz conocidas controlando las características físicas, químicas y biológicas inicialmente y a intervalos regulares durante un período de tiempo determinado. A través de este estudio se determinará el período de vida útil presupuesto, que estara limitado al tiempo durante el cual se mantengan las características físicas, químicas y biológicas del producto, encontrandose la concentración de los principios activos dentro de las especificaciones de la monografía.

J-3.2 **Estabilidad acelerada**

Se utiliza este método para estimar el período de vida útil hasta tanto se completen los estudios de estabilidad natural.

Consiste en mantener grupos de muestras de SPGV a temperaturas elevadas, controlando las características físicas, químicas y biológicas inicialmente y conforme a la periodicidad que se sugiere en la siguiente tabla.

Temperatura °C	Período (días)
40	30
	60
	90
50	10
	20
	30
60	3
	7
	10

J-4 Determinación del período de vida útil por el método de estabilidad acelerada

El período de vida útil se establece inicialmente por medio de los resultados obtenidos en el estudio de estabilidad acelerada, teniendose en cuenta la velocidad de reacción (descomposición) y el orden de reacción.

J-4.1 **Determinación del orden de la reacción por el método gráfico**

Representar gráficamente los valores experimentales obtenidos de las concentraciones en función del tiempo requerido para alcanzarlas.

Cuando se obtiene una recta al graficar concentraciones versus tiempo, la reacción es de orden 0. Si para obtener una recta es necesario representar el logaritmo de la concentración remanente en función del tiempo, la reacción es de primer orden, y si es necesario representar la inversa de la concentración en función del tiempo para obtener una relación lineal, la reacción es de segundo orden.

J-4.2 **Determinación de la velocidad de reacción (descomposición)**

La ecuación de Arrhenius muestra la influencia de la temperatura sobre la velocidad de reacción (descomposición).

$$\log K = \log A - \frac{\Delta E}{2{,}303 \, . \, R} \, . \frac{1}{T}$$

Donde: K : constante de la velocidad de reacción (descomposición).
A : Factor de frecuencia.
ΔE: Energía de activación.
R : Constante de los gases perfectos (1,987 cal . mol^{-1} . $°K^{-1}$)
T : Temperatura absoluta (°K)

La constante dependerá del orden de reacción.
Para la reacción de orden cero la constante es = log A + 0,30103 - log Co
Para la reacción de primer orden la constante es = log A - log 0,693
Para la reacción de segundo orden la constante es = log a + log A

Donde: Co = la mitad de la concentración inicial
a : concentración inicial

Cálculo de K por el método gráfico.
Construir un gráfico representando en la ordenada los valores de log K y en la abcisa $1/T \, . \, 10^3$ obteniendose por simple extrapolación el valor de log K a 25 °C.

J-4.3 **Cálculo para determinación del período de vida útil (tm)**

Considerando una reacción de orden cero

$$tm = \frac{Xo - X}{K}$$

Donde: Xo : Concentración inicial de producto.
X : Concentración final aceptable (90%)
K : Constante de velocidad de reacción (descomposición) a 25 °C +/- 1 °C.

Considerando una reacción de primer orden

$$tm = \frac{2{,}303}{K} \, . \, \log \frac{Xo}{X}$$

Considerando una reacción de segundo orden

$$tm = \frac{Xo - X}{Xo \, . \, X \, . \, K}$$

Con la aplicación de una de las fórmulas arriba citadas, se obtiene el período de vida útil expresado en días.

J-5 Consideraciones generales

1) Los métodos de valoración deben ser suficientemente específicos y sensibles como para poder detectar una eventual degradación de los principios activos.

2) Se deberá utilizar un número adecuado de lotes y muestras para permitir la obtención de datos estadísticamente válidos.
3) Se deberá verificar que a lo largo del período de vida útil propuesto no aparezcan sustancias originadas en el envase en cantidades tales que afecten las características físicas, químicas y biológicas del producto.
4) Se debe tener en cuenta que los métodos de cálculo para determinar el período de vida útil solo consideran las características químicas del principio activo.

ANEXO L

ENSAYOS BIOLOGICOS

CONTENIDO

L-1 OBJETIVO

Esta norma establece los procedimientos para la realización de los ensayos biológicos aplicables al control de las SPGV.

L-2 ENSAYO DE PIRETÓGENOS

L-2.1 Condiciones generales

El ensayo de piretógenos se fundamenta en la medida de la variación de la temperatura corporal de los conejos que son inoculados, por vía endovenosa, con una solución estéril de la sustancia en análisis.
Para los productos que requieran una preparación preliminar o que necesiten condiciones especiales de administración, seguir las recomendaciones de las monografías específicas.

L-2.2 Materiales y disolventes

Utilizar jeringas, agujas y material de vidrio apirogénico (tratados a 250 °C por un tiempo mínimo de 30 (treinta) minutos o a 200 °C durante un mínimo de 1 (una) hora). Preparar todos los disolventes y soluciones de lavado de materiales con agua estéril y apirogénica.

L-2.3 Control, selección y preparación de los animales

a) Organizar una ficha propia para cada animal, registrando:
- Edad
- Sexo
- Peso encontrado semanalmente y en el día anterior a su utilización para el ensayo;
- Fecha en que el animal fue sometido al último ensayo y resultado del mismo.

b) Utilizar animales con un peso corporal no inferior a 1,5 Kg, con venas auriculares buenas y poco ramificadas, alimentados con ración excenta de antibióticos y que no pierdan peso dentro de la semana. Los animales que nunca hayan sido utilizados para ésta prueba deberán someterse a un período de acostumbramiento y control previo. Para ello se colocarán 2 hs. diarias en el cepo durante una semana. Durante la semana siguiente se registrará su temperatura a los 60 y 120 minutos de colocados en el cepo. Finalmente se realizará una prueba con Solución Fisiológica apirogénica; no debiendo observarse aumentos de temperatura superiores a 0.6°C.
c) No utilizar animales para el ensayo de piretógenos con un intervalo menor a 3 días; en caso de que el animal haya presentado una reacción pirogénica, no volver a utilizarlo antes de por lo menos 14 (catorce) días.
d) Los conejos destinados al ensayo de piretógenos que no hubieran perdido peso en la semana, son agrupados en grupos de 3 (tres), preferentemente del mismo sexo, y acomodados en boxes apropiados, instalados en un ambiente libre de perturbaciones de cualquier especie que puedan excitarlos y a una temperatura que no presente diferencias de +/- 2 °C con relación a la temperatura del ambiente donde se encuentran alojados los animales (20 - 23 °C), suspendiéndose su alimentación 12 horas antes del inicio del ensayo, pudiendo mientras tanto tener acceso al agua.
e) «Registro de la temperatura: Utilizar un termómetro clínico o cualquier otro sensor de temperatura calibrado para asegurar una precisión de +/- 0,1°C y que haya sido probado para determinar que la lectura máxima se alcanza en menos de 5 minutos. El sensor de temperatura se deberá introducir en el recto del animal en ensayo hasta una profundidad de no menos de 7,5 cm. Si el sensor debe permanecer en el recto durante todo el período de registro, se debe inmovilizar al conejo mediante un cepo holgado que le permita adoptar una postura natural. Cuando se emplea un termómetro clínico, dejar transcurrir el tiempo necesario (previamente determinado) para que alcance la temperatura máxima, antes de proceder a la lectura.
f) Los animales seleccionados para el ensayo deben presentar una temperatura corporal no superior a 39,8 °C, procediendose a tomar 2 medidas de la temperatura, 30 y 60 minutos antes de la realización del ensayo, para verificar la constancia de la temperatura.
g) Los animales de un mismo grupo de ensayo no deben presentar una variación de temperatura de más de 1 °C de uno a otro.
h) Los animales que presenten variaciones de temperatura de +/- 0,2 °C, no deben emplearse en el ensayo de piretógenos.
i) La media de las temperaturas registradas se considera la temperatura de control.

L-2.4 Muestreo y preparación de la muestra para el ensayo

Proceder conforme a lo indicado en las monografías y en las normas específicas para soluciones parenterales de gran volumen (SPGV).

L-2.5 Procedimiento para el ensayo

a) En condiciones asépticas, transferir la solución en ensayo a jeringas y mantenerlas en estufa a 37 °C hasta la hora del ensayo.
b) Para hacer resaltar mejor las venas auriculares y al mismo tiempo promover su asepsia, frotarlas con un algodón embebido en solución alcohólica.
c) Ajustar el volumen a ser inyectado de acuerdo con el peso del animal (10 mL de solución en ensayo por kilogramo de peso corporal).
d) Inyectar la solución en ensayo por la vena marginal de una de las orejas de los conejos, con un flujo de 3 mL por minuto.
e) Al finalizar la inyección, retirar la jeringa y comprimir el lugar de la inyección con un algodón seco para detener el sangrado y evitar la formación de un hematoma.
f) Registrar la temperatura a 1 (una), 2 (dos) y tres horas posteriores a la inyección. Un descenso de temperatura deberá ser registrado como 0 (cero).

L-2.6 Interpretación del ensayo

a) La temperatura máxima registrada para cada conejo es considerada como su respuesta. Cuando las temperaturas medidas luego de la inyección fueran inferiores a la temperatura de control, la respuesta equivale a una elevación de temperatura cero.
b) Si ninguno de los 3 (tres) conejos presentasen elevaciones de temperatura de 0,5 °C o más, sobre sus respectivas temperaturas de control, el material en ensayo cumple los requisitos con relación a la ausencia de piretógenos.
c) Si algún conejo presentara un aumento de temperatura de 0,5 °C o más, el ensayo deberá ser repetido usando 5 (cinco) diferentes animales.
d) Si no más de 3 (tres) de los 8 (ocho) conejos presentara elevaciones de temperatura de 0,5 °C o más, y si la suma de las elevaciones de las temperaturas de los 8 (ocho) animales no excede los 3,3 °C, el material en ensayo cumple los requisitos con relación a la ausencia de piretógenos.

L-3 ENSAYO DE ENDOTOXINAS BACTERIANAS

L-3.1 Objetivo

El siguiente ensayo se establece para estimar la concentración de las endotoxinas bacterianas que pueden estar presentes en la muestra del producto a analizar.

L-3.2 Generalidades

Se utiliza para ello el reactivo Lisado de Amebocitos de Limulus (LAL) que ha sido obtenido del lisado de extractos acuosos de los amebocitos circulantes del cangrejo herradura «Limulus polyphemus», preparado y caracterizado para ser usado como un reactivo de LAL por formación de un gel.
La determinación del punto final de la reacción se hace con diluciones a partir del material en ensayo, en comparación directa con diluciones paralelas de una endotoxina de referencia, y las cantidades de endotoxina se expresan en Unidades de Endotoxina.
Alternativamente podrán emplearse otros métodos. Los más conocidos son: turbidimétricos y colorimétricos (incluyendo determinaciones cinéticas).Estos ensayos requieren el establecimiento de una curva de regresión standard y el contenido de endotoxina del material en ensayo, se determinan por interpolación en la misma.
Los procedimientos incluyen la incubación durante un tiempo de reacción preseleccionado de la endotoxina y las soluciones de control con reactivo LAL y la lectura de la absorbancia espectrofotométrica de la luz a una longitud de onda adecuada.
En el caso del procedimiento turbidimétrico, la lectura se hace inmediatamente al final del período de incubación o en la determinación cinética (turbidimétrico y colorimétrico) la absorbancia se mide durante todo el período de reacción y los valores de velocidad se determinan a partir de estas lecturas.
En el procedimiento colorimétrico de punto final, la reacción se detiene al final del tiempo preseleccionado, por la adición, antes de la lectura, de una cantidad apropiada de agente que detenga la reacción enzimática.

L-3.3 Estándares de referencia

L-3.3.1 ***Endotoxina estandar de referencia (RSE)***
La endotoxina estándar de referencia (RSE) es la endotoxina que tiene una potencia definida en Unidades de Endotoxina (EU) por frasco , y que será reconstituida de acuerdo a las instrucciones del rótulo. Se emplea este concentrado para efectuar las diluciones seriadas adecuadas. Se conserva en heladera por no más de 14 días. Se lleva a temperatura ambiente, si es necesario, y se agita en Vortex durante no menos de 5 min antes de usar. Se agita cada dilución en Vortex durante no menos de 1 min antes de efectuar la siguiente dilución. No se deben almacenar las diluciones.

L-3.3.2 ***Endotoxina estandar de control (CSE)***
Una endotoxina estándar de control (CSE) es una preparación de endotoxina distinta a la RSE que ha sido estandardizada contra la RSE. Si una CSE es una preparación aún no caracterizada adecuadamente, su evaluación debe incluir parámetros que la caractericen tanto por calidad de endotoxina y comportamiento (tal como reacción en el conejo) cuanto por adecuabilidad del material para servir como una referencia (tal como uniformidad y estabilidad).
Se deben incluir procedimientos detallados para sus pesadas y/o reconstitución y uso para asegurar uniformidad en el comportamiento.
La estandardización de una CSE contra la RSE usando un reactivo LAL y el procedimiento de coagulación en tubo se pueden efectuar ensayando un mínimo de 1 frasco de la CSE y un frasco de la RSE como se señala en ***«Procedimiento para el Ensayo»***, pero usando los tubos por cuadruplicados en cada nivel de la serie de dilución para la RSE y cuadruplicados similarmente para cada frasco.
El antilogaritmo de la diferencia entre la media del $\log_{10}$ del punto final de la RSE y la media del $\log_{10}$ del punto final de la CSE es la potencia estandardizada de la CSE que entonces se debe convertir y expresar en Unidades/nanogramo, bajo condiciones de secado establecidas para la CSE, o en unidades por frasco , lo que sea más apropiado. Se estandardiza cada lote nuevo de CSE antes de su uso en el ensayo.
La calibración de una CSE en términos de la RSE debe hacerse con el lote específico de Reactivo LAL y el procedimiento de ensayo con el cual se va a usar.
Una CSE adecuada tiene una potencia de no menos de 2 Unidades de Endotoxina por nanogramo y no más de 50 Unidades de Endotoxina por nanogramo cuando se encuentra como granel, bajo condiciones uniformes de secado establecidas.

L-3.4 Ensayos preparatorios

Confirmar la sensibilidad rotulada del reactivo LAL, a utilizar.
Tratar los recipientes y utensilios a emplear de modo de destruir endotoxinas extrañas superficiales que puedan estar presentes, por ejemplo, calentándolos en una estufa a 250C durante 30 minutos o 180ºC durante 3 horas
La validez de los resultados de los ensayos para endotoxinas bacterianas requiere una demostración adecuada de que las muestras del producto o de soluciones, lavados o extractos de estos a los cuales se va a aplicar el ensayo, no inhiban o intensifiquen la reacción o interfieran de cualquier otra manera en el ensayo. La validación se realiza por el ensayo de inhibición o intensificación, incluyendo controles negativos apropiados.Se debe repetir la validación si se cambia la fuente del reactivo LAL o el método de fabricación o la formulación del producto.

L-3.4.1 ***Ensayo de Sensibilidad***
Se debe confirmar la sensibilidad del reactivo LAL usando 1 frasco por lote y 1 frasco de endotoxina. Preparar una serie de diluciones de Endotoxina (RSE o CSE) con concentraciones de 0.25 λ ,0.5 λ ,1 λ ,2 λ ,en cuadruplicado, donde λ es la sensibilidad rotulada en el Reactivo LAL en EU/ml. Incluir los controles negativos. La media geométrica de las concentraciones en el punto final (ver ***"Cálculo e interpretación"***) debe ser mayor o igual a 0.5 λ y menor o igual a 2 λ.

L-3.4.2 ***Ensayo de Inhibición o intensificación***
Llevese a cabo el ensayo sobre alícuotas de la muestra o sobre una dilución que no exceda la máxima dilución válida, en las cuales no exista endotoxina detectable. Llevese á cabo el ensayo, sobre la muestra sin adición y con adición de endotoxina, para dar concentraciones finales de 2.0 λ , 1.0 λ , 0.5 λ , 0.25 λ , como se indica bajo ***Procedimiento para el Ensayo***, pero usando no menos de cuatro réplicas por muestra sin adición y con adición de endotoxina.
En paralelo ensayense por duplicado las mismas concentraciones de endotoxina en agua y también controles negativos no tratados. Calculese la media geométrica del punto final de la concentración de endotoxina para la muestra como se describe en ***Calculo e Interpretación***. El ensayo es válido para el producto si la media geométrica del punto final de la concentración en la muestra es mayor o igual que 0.5 λ y menor o igual que 2.0 λ.
Si el resultado obtenido para las muestras a las cuales se les ha agregado endotoxina está fuera del límite especificado, el producto es inadecuado para el ensayo de endotoxinas bacterianas. En el caso de inyecciones o soluciones para administración parenteral, se pueden adecuar diluyéndolas apropiadamente.
Repítase el ensayo para inhibición o intensificación usando las muestras diluidas por un factor que no exceda la Máxima dilución válida.
Para subsecuentes determinaciones de endotoxina en las muestras de ensayo se emplea la dilución que no exceda la máxima dilución válida y sea suficiente para superar la inhibición o intensificación. Si bajo las condiciones del ensayo de inhibición o intensificación son detectables endotoxinas endógenas en las muestras no tratadas, las mismas pueden adecuarse removiendo la endotoxina presente por ultrafiltración o por una dilución apropiada.
Dilúyase la muestra no tratada (como se indica, cuando sea factible, para su administración o uso), a un nivel que no exceda la máxima dilución válida a la cual ninguna endotoxina es detectable.
Se repite el ensayo de inhibición o intensificación usando la muestra a estas diluciones.

L-3.4.3 ***Máxima Dilución Válida (MVD)***

La máxima dilución válida es apropiada

a) para inyectables.

b) para soluciones para administración parenteral en la forma reconstituida o diluida para administración.

c) cuando sea aplicable, a la cantidad de droga por peso, si el volumen del producto pudiera variar en su dosificación.

Cuando se especifique la concentración límite de endotoxina en la monografía individual en términos de volumen (en EU/ml), se divide el límite por λ que es la sensibilidad indicada en la etiqueta (en EU/ml) del lisado empleado en el ensayo, para obtener el factor MVD.

Cuando la concentración límite de endotoxina se especifica en términos de masa de las unidades de droga activa (en EU/mg o en EU/unidad), se multiplica el límite por la concentración (en mg/ml o u/ml) de la droga en la solución ensayada, o de la droga reconstituida de acuerdo con las instrucciones que figuran en la etiqueta y se divide el producto de la multiplicación por λ, para obtener el factor MVD. El factor MVD así obtenido es el factor de dilución límite para la preparación para que el ensayo sea válido.

L-3.5 **Procedimiento para el ensayo**

Al preparar y realizar el ensayo, se deben tomar precauciones al manipular las muestras para evitar una contaminación bacteriana grosera.

Para validar el ensayo para un producto, o determinaciones de límite de endotoxina, o para propósitos especiales donde se especifique, el ensayo de las muestras se realiza cuantitativamente para determinar puntos finales de respuesta por lecturas de gel coagulado. Se hacen diversas diluciones de la muestra y de la endotoxina estándar, se seleccionan las diluciones de modo que correspondan a una serie geométrica en la cual cada una de ellas es más grande que la más próxima inferior en una relación constante. A menos que se tengan datos que lo permitan, no hay que almacenar endotoxinas diluidas porque pierden actividad por adsorción. En el ensayo deben incorporarse controles negativos y positivos. Para cada nivel de la serie de diluciones de la muestra en ensayo debe operarse por lo menos por duplicado. Sea que el ensayo se emplea como un ensayo límite o como una determinación cuantitativa, se debe realizar en paralelo una serie duplicada de tubos de reacción de dilución de endotoxina estándar. Cada grupo de tubos de reacción debe incluir una serie de dilución de la endotoxina standard, la que deberá ser incubada simultáneamente en las mismas condiciones ambientales.

L-3.5.1 ***Preparación***

Puesto que la forma y cantidad por frasco de la endotoxina estándar y el reactivo LAL puede variar, la reconstitución y/o dilución del contenido deberá efectuarse como se indique en el rótulo.

El pH de la mezcla de la muestra y del reactivo LAL deberá estar entre 6,0 a 7,5, a menos que se indique otra cosa.

Se puede ajustar el pH por la adición de hidróxido de sodio o ácido clorhídrico, o reguladores adecuados, libres de endotoxina.

L-3.5.2 ***Procedimiento***

A tubos de ensayo de 10 mm x 75 mm se les agregan alícuotas del reactivo LAL reconstituido apropiadamente y los volúmenes especificados de muestras, estándar de endotoxina, controles negativos y un control positivo del producto que consisten en el producto, o soluciones o lavados o extractos de éstos a los cuales la RSE (o una CSE estandardizada) ha sido agregada a una concentración de endotoxina de 2 λ para aquel reactivo LAL. Ver ensayo de confirmación de la sensibilidad del reactivo LAL.

Se agita cada uno suavemente para mezclar y se coloca en un dispositivo para incubar, tal como un baño de agua o un block calefactor, registrando exactamente la hora. Se incuba cada tubo, sin agitarlo, por 60 min +/- 2 min a 37+°C +/- 1°C y se retira cuidadosamente para su observación.

La reacción positiva se caracteriza por la formación de un gel firme que se mantiene cuando se invierte el tubo a 180°. Se registra tal resultado como positivo (+).

Un resultado negativo se caracteriza por la ausencia de tal gel o por la formación de un gel viscoso que no mantiene su integridad. Se registra tal resultado como negativo (-).

Se manipulan los tubos con cuidado y se evita someterlos a indeseadas vibraciones, porque de lo contrario pueden resultar falsos negativos.

El ensayo no es válido si el control positivo del producto da negativo, o el estándar de endotoxina no muestra que la concentración del punto final está dentro de +/- una dilución al medio a partir de la sensibilidad indicada en la etiqueta del reactivo LAL, o si algún control negativo da positivo.

L-3.6 **Cálculo e interpretación**

L-3.6.1 ***Cálculo de la media geométrica***

El punto final es la última dilución positiva en una serie de concentraciones decrecientes de endotoxinas, muestra o muestra que se a adicionado con endotoxina. Registrar la concentración (E) en cada punto final, para cada serie replicada de diluciones.

Determinar el logaritmo de cada concentración punto final, (e) y calcular la media geométrica de las concentraciones punto final usando la siguiente fórmula;

$$\text{Media geométrica de las concentraciones punto final} = \text{antilog}\ (\Sigma e / f)$$

Donde **Σe** es la suma de los logaritmos de la serie de diluciones de la muestra punto final y **f** es el número de réplicas por cada una.

L-3.6.2 ***Cálculo del contenido de endotoxina***

Calcular la concentración de endotoxina (en unidades por ml o en unidades por g o por mg) en el producto que se ensaya, por la fórmula:

$$\frac{\lambda}{U}$$

λ = sensibilidad impresa en el rótulo del lisado utilizado en el ensayo expresada en EU/ml.

U = antilog (Σe /f)

e = es el $\log_{10}$ de los factores de diluciones del punto final, expresados en fracción decimal.

f = es el número de réplicas de tubos de reacción leídos en el punto final para la muestra ensayada.

L-3.6.3 ***Interpretación***

El producto cumple los requerimientos del ensayo cuando la concentración de endotoxina es no mayor que la especificada en la monografía individual.

L-4 ENSAYO DE ESTERILIDAD

L-4.1 **Condiciones generales**

Los siguientes procedimientos son aplicables para determinar si una ***Solución Parenteral de Gran Volumen*** estéril cumple con los requerimientos establecidos en la monografía individual con respecto al ensayo de ***Esterilidad***.

Para el uso de los procedimientos del ensayo de esterilidad como parte del control de calidad en el proceso de fabricación, ver ***E-3.1.9 Esterilización y Seguridad de Esterilidad***.

Considerando la posibilidad de que los resultados positivos puedan deberse a técnicas asépticas defectuosas o a contaminación ambiental en el ensayo, se incluyen algunas medidas en ***Interpretación de los Resultados de los Ensayos de Esterilidad*** para un ensayo de dos etapas.

Pueden emplearse procedimientos alternativos para demostrar que una ***Solución Parenteral de Gran Volumen*** es estéril, asegurando que los resultados obtenidos son al menos de confiabilidad equivalente.

En el caso de una controversia, cuando se obtenga evidencia de contaminación microbiana por el procedimiento dado en esta Norma, el resultado obtenido es concluyente de que el producto no cumple con los requerimientos del ensayo.

En forma similar, en caso de no evidenciar contaminación microbiana por el procedimiento dado en esta Norma, el producto cumple con los requerimientos del ensayo.

Para información adicional, ver ***E-3.1.9 Esterilización y Seguridad de Esterilidad***.

L-4.2 **Medios de cultivo**

Los medios para los ensayos pueden prepararse como se describe más adelante, o utilizar mezclas deshidratadas que dan formulaciones similares que pueden usarse considerando que, cuando se reconstituyen como lo indica el fabricante o distribuidor, tienen propiedades de promoción del crecimiento iguales o superiores a las obtenidas de las fórmulas citadasen esta Norma.

I. Medio Fluido de Tioglicolato

L - Cistina	0.5 g
Cloruro de Sodio	2.5 g
Dextrosa Monohidratada	5.5 g
Agar, granulado (el contenido de humedad no excede el 15%)	0.75 g
Extracto de Levadura (soluble en agua)	5.0 g
Digesto Pancreático de Caseína	15.0 g
Tioglicolato de Sodio	0.5 g
o Acido Tioglicólico	0.3 ml
Solución de Resazurina Sódica (1 en 1000), recientemente preparada	1.0 ml
Agua	1000 ml

pH después de la esterilización: 7.1 +/- 0.2.

Mezclar y calentar hasta disolución. Ajustar la solución con hidróxido de sodio 1 N de forma que, después de la esterilización, tenga un pH de 7.1 +/- 0.2. Filtrar mientras esté caliente por un papel de filtro, si es necesario.

Colocar el medio en recipientes adecuados, que ofrezcan una relación superficie - profundidad en el medio de forma que no más que la mitad superior del medio sufra un cambio de color indicativo de la captación de oxígeno al final del período de incubación. Esterilizar en autoclave. Si más del tercio superior adquiere un color rosa, el medio se puede recuperar una vez por calentamiento en un baño de vapor o con vapor fluente hasta que desaparezca el color rosa. Cuando esté listo para su uso, no más del décimo superior del medio debe tener un color rosa.

Usar ***Medio Fluido de Tioglicolato*** incubándolo en condiciones aeróbicas.

II. Medio de Digesto de Semilla de Soja - Caseína

Digesto pancreático de Caseína	17.0 g
Digesto papaico de Harina de Semilla de Soja	3.0 g
Cloruro de Sodio	5.0 g
Fosfato de potasio dibásico	2.5 g
Dextrosa Monohidratada	2.5 g
Agua	1000 ml

pH después de la esterilización: 7.3 +/- 0.2.

Disolver los sólidos en agua, calentar ligeramente hasta disolución. Enfriar la solución a temperatura ambiente, y ajustar con hidróxido de sodio 1 N, si es necesario, para obtener un pH de 7.3 +/- 0.2 después de la esterilización. Filtrar, si es necesario, y colocarlo en recipientes adecuados. Esterilizar por vapor.

Usar Medio de Digesto de Semilla de Soja - Caseína incubándolo bajo condiciones aeróbicas.

L-4.3 **Ensayo de promoción de crecimiento**

Confirmar la esterilidad de cada lote de medio por incubación de recipientes representativos, a la temperatura y tiempo especificados en el ensayo.

Analizar cada carga autoclavada de cada lote de medio sobre sus propiedades de promoción del crecimiento inoculando separadamente recipientes de ensayo de cada medio por duplicado con 10 a 100 microorganismos viables de cada una de las cepas que figuran en la tabla adjunta, e incubando de acuerdo a las condiciones especificadas.

Los medios de ensayo son satisfactorios si aparece una clara evidencia de crecimiento en todos los recipientes con medios inoculados dentro de los 7 días. Los ensayos pueden realizarse simultáneamente con el uso de los medios de ensayo para análisis de esterilidad. La prueba de esterilidad se considera no válida si el medio de ensayo muestra respuesta de crecimiento inadecuada.

Si un medio recientemente preparado no se usa dentro de los 2 días, conservarlo en la oscuridad, preferiblemente entre 2° y 25°.

Los medios terminados, si se conservan en recipientes no herméticos, pueden usarse no más de un mes, asegurando que son analizados dentro de la semana de uso y que cumplen los requerimientos de color del indicador. Si se conserva en recipientes cerrados adecuados, los medios pueden usarse durante no más de un año, asegurando que se realiza un análisis de promoción de crecimiento cada tres meses y si cumplen con los requerimientos de color del indicador.

Medio	***Microorganismos de ensayo****	***Incubación T (°C)***
Tioglicolato fluido	(1) **Bacillus subtilis** (ATCC No. 6633)+	30 a 35
	(2) **Candida albicans** (ATCC No. 10231)	30 a 35 A+
	(3) **Bacteroides vulgatus** (ATCC No. 8482)++	30 a 35
Digesto Semilla de soja-caseína	(1) **Bacillus subtilis** (ATCC No. 6633)+	20 a 25
	(2) **Candida albicans** (ATCC No. 10231)	20 a 25 A+

T (°C): temperatura (°C)

A+: aeróbicas.

* Del American Type Culture Collection, 12301 Parklawn Drive, Rockville, MD 20852.

Nota- Deben emplearse las técnicas de mantenimiento de los lotes de cultivo para siembra de forma que los microorganismos viables usados para la inoculación no tengan más de cinco repiques de los cultivos ATCC.

+ Si no se desea un organismo formador de esporas, usar ***Micrococcus luteus*** (ATCC No. 9341) a las temperaturas de incubación indicadas en la Tabla.

++ Si se desea un organismo formador de esporas, usar ***Clostridium sporogenes*** (ATCC No. 11437) a la temperatura de incubación indicada en la Tabla.

L-4.4 **Procedimiento para el ensayo**

Se utiliza la técnica de filtración por membrana, empleando la cantidad de unidades, volumen de solución y medio de cultivo, indicados en la tabla

Tabla de Cantidades

Contenido (mL)	A	V M	Nº de envases/medio
100 a 500	contenido total	100	10
Más de 500	500 mL	100	10

V M : Volumen mínimo de cada medio.
A : Volumen mínimo tomado de cada envase para cada medio.

L-4.4.1 ***Equipamiento***
Una unidad de filtración por membrana adecuada consiste en un equipo que facilita el manipuleo aséptico de los productos a analizar y que permite retirar la membrana procesada asépticamente para la inoculación en el medio adecuado o un equipo donde puedan agregarse medios estériles al filtro sellado e incubar la membrana in situ.

Una membrana generalmente aceptada para la prueba de esterilidad tiene un porosidad nominal de 0.45 +/-0,02 um, un diámetro de aproximadamente 47 mm y una velocidad de flujo de 55 a 75 ml de agua por minuto a una presión de 70 cm de mercurio.

La unidad completa puede armarse y esterilizarse con la(s) membrana(s) en su lugar antes de usarse en el ensayo, o las membranas pueden esterilizarse separadamente por cualquier modo que mantenga las características de comportamiento del filtro y asegure la esterilidad del filtro y el equipo.

L-4.4.2 ***Procedimiento***
Transferir asépticamente los volúmenes requeridos para ambos medios, como se indica en la tabla de cantidades, ya sea directamente en uno o dos equipos de filtración por membrana separados, o en un recipiente estéril para hacer un pool antes de transferirlo.

Si el volumen de líquido es de 100 ml hasta 500 ml, transferir asépticamente el contenido completo de no menos de 10 envases a través de cada uno de los dos equipos de filtros, o no menos de 20 envases si se usa sólo un equipo de filtro. Si el volumen del líquido en el producto es más de 500 ml, transferir asépticamente no menos de 500 ml, de cada uno de no menos de 10 envases, a través de cada uno de los equipos, o no menos de 20 envases si se usa sólo un equipo de filtro. Inmediatamente pasar cada muestra a través del filtro con la ayuda de vacío o presión.

En algunos casos, cuando el líquido es altamente viscoso y no rápidamente filtrable a través de una o dos membranas, pueden necesitarse más de dos equipos de filtros, en esos casos, la mitad del número de membranas usadas se incuban en cada medio, considerando que se cumpla con los volúmenes y requerimientos para el número de envases por medio.

Si el producto es bacteriostático o fungistático, enjuagar la (s) membrana(s) con tres porciones de 100 ml de ***Líquido de lavado A.***

Nota: Líquido de lavado A

Disolver 1 g de Digesto Péptico de Tejido Animal (Peptona Bacteriológica), en cantidad suficiente de agua para llevar a 1 litro, clarificar por filtración o centrifugado y ajustar el pH a 7,1 +/- 0,2. Fraccionar en cantidades de 100 ml y esterilizar por vapor.

Retirar asépticamente la(s) membrana(s) del soporte(s), cortar la membrana por la mitad (si sólo se usa una), sumergir la membrana, o su mitad en 100 ml de Medio de Digesto de Semilla de Soja-Caseína, e incubar entre 20° y 25° durante no menos de 7 días. En forma similar, sumergir la otra membrana, ó la otra mitad, en 100 ml de Medio Fluido de Tioglicolato, e incubar entre 30° y 35° durante no menos de 7 días.

L-4.5 **Interpretación de los resultados**

L-4.5.1 ***Primer Paso***
En los intervalos indicados durante y en la conclusión del período de incubación, examinar el contenido de todos los recipientes para observar crecimiento microbiano, así como el desarrollo de turbidez y/o crecimiento de superficie. Si no se observa crecimiento, el producto analizado cumple con los requerimientos del ensayo de esterilidad.

Si se encuentra crecimiento, pero el revisado del lugar donde se realizó el ensayo de esterilidad, de los materiales usados, de los procedimientos de ensayo y de los controles negativos, indica que pudo haber una técnica inadecuada o un mal manejo aséptico en el ensayo en sí mismo, el Primer Paso es declarado no válido y debe repetirse.

Si se observa crecimiento microbiano pero no hay evidencia que invalide el Primer Paso del ensayo, proceder con el Segundo Paso.

L-4.5.2 ***Segundo Paso***
El número mínimo de muestras elegidas es el doble del número analizado en el Primer Paso. Los volúmenes mínimos analizados de cada muestra y los medios y períodos de incubación son los mismos que los indicados para el Primer Paso. Si no se encuentra crecimiento microbiano, el producto analizado cumple los requerimientos del ensayo de esterilidad. Si se encuentra crecimiento microbiano, el resultado así obtenido es concluyente de que el producto analizado no cumple con los requerimientos del ensayo de esterilidad.

Sin embargo, si puede demostrarse que el Segundo Paso fue invalidado debido a una técnica aséptica defectuosa o inadecuada en la realización del ensayo, el Segundo Paso puede repetirse.

Nota: Toda vez que se encuentre crecimiento microbiano, se procederá a su aislamiento e identificación. En caso de encontrarse el mismo microorganismo en más de un ensayo, sin importar el paso del análisis, se considerara que el producto analizado no cumple con los requerimientos del ***Ensayo de Esterilidad***.

L-5 Ensayos de reactividad biológica

Se establecen a continuación dos tipos de ensayos de reactividad biológica: «in vitro» e «in vivo». El cumplimiento del ensayo «in vitro» exime de la realización del ensayo «in vivo». Se podrá obviar el primero y efectuar solamente el ensayo «in vivo».

L-5.1 **Ensayo de reactividad biológica «in vitro»**

L-5.1.1 ***Condiciones Generales***
El siguiente ensayo se emplea para determinar la reactividad biológica de cultivos de células de mamíferos después del contacto con plásticos elastoméricos y otros materiales poliméricos.

Es esencial disponer de la superficie específica para la extracción.

Cuando la superficie de la muestra no pueda ser determinada, utilizar 0,1g de elastómero o 0,2g de material plástico u otro material, por cada mL de líquido de extracción.

También es esencial tener cuidado en la preparación de las muestras, para evitar contaminación con microorganismos u otros materiales extraños.

L-5.1.2 ***Estándares de referencia***
Estándar de referencia para controles negativos de plásticos USP.
Estándar de referencia de sólidos de biorreacción positiva USP
Estándar de referencia de extractos de biorreacción positiva USP

L-5.1.3 ***Preparación del cultivo celular***
Preparar múltiples cultivos de fibroblastos de mamífero L-929 (línea celular ATCC CCL 1, Clon NCTC 929) en medio esencial mínimo suplementado con suero, con una densidad de sembrado de, aproximadamente, 10 células por mL. Incubar los cultivos a 37°C+/- 1°C durante no menos de 24 horas en una atmósfera de 5+/-1% de dióxido de carbono en aire, hasta obtener una monocapa, con una confluencia mayor del 80%.

Examinar los cultivos preparados bajo un microscopio para asegurar monocapas uniformes, casi confluyentes.

(NOTA: la reproducibilidad de los ensayos de reactividad biológica «in vitro» depende de la obtención de una densidad de cultivo uniforme).

L-5.1.4 ***Solventes de extracción***
Usar solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9%. También pueden utilizarse medios de cultivo de células de mamífero sin suero, o medios de cultivo de células de mamífero suplementados con suero. Se usa medio suplementado con suero cuando la extracción se realiza a 37°C durante 24 horas.

L-5.1.5 ***Aparatos***
Autoclave
Emplear un autoclave capaz de mantener una temperatura de 121°C +/-2°C, equipado con un termómetro, un manómetro, una purga, una bandeja adecuada para acomodar los recipientes de prueba por encima del nivel del agua, y un sistema de enfriamiento de agua que permitirá el enfriamiento de los recipientes de ensayo hasta aproximadamente 20°C, pero no por debajo de los 20°C, inmediatamente después del ciclo de calentamiento.

Estufa
Utilizar una estufa, (preferiblemente un modelo de convección mecánica), que mantendrá las temperaturas de operación en el rango de los 50°C a los 70°C, dentro de los +/- 2°C.

Estufa de cultivo
Utilizar una estufa de cultivo capaz de mantener una temperatura de 37°C+/-1°C y una atmósfera de 5+/-1% de dióxido de carbono en aire.
Nota: si se utilizan tubos con tapa, no es necesario mantener una atmósfera de dióxido de carbono en la estufa de cultivo.

Envases de extracción
Utilizar solamente envases, como ampollas o tubos de cultivo con tapa a rosca o sus equivalentes, de vidrio Tipo I. Si se usan tubos de cultivo o su equivalente, se cierran con la tapa a rosca con una cubierta elastomérica adecuada. La superficie expuesta de la cubierta elastomérica debe estar totalmente protegida con un disco sólido inerte de 50 a 75 um de espesor. Puede fabricarse un disco adecuado a partir de politetrafluoroetileno.

Preparación del aparato
Limpiar cuidadosamente todo el material de vidrio con mezcla sulfocrómica y, si **es** necesario, con ácido nítrico caliente, seguido de enjuague prolongado con agua estéril para inyectables. Esterilizar los envases y equipos utilizados para la extracción, transferencia o administración del material de prueba y secarlos por un proceso adecuado. Si se usa óxido de etileno como agente esterilizante, dejarlos no menos de 48 horas para una degasificación completa.

L-5.1.6 ***Procedimiento***
Preparación de la muestra para los extractos
Seguir el procedimiento indicado en el punto **L-5.2.2 *Preparación de la muestra*.**

Preparación de los extractos
Seguir el procedimiento indicado en el punto **L-5.2.2.3 *Preparación del extracto*,** usando solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9 % o medio de cultivo de células de mamífero sin suero como solventes de extracción.
Nota: si la extracción se realiza a 37°C durante 24 horas, en una estufa de cultivo, usar el medio de cultivo celular suplementado con suero.

L-5.1.7 ***Ensayo de difusión en agar***
En este ensayo la capa de agar actúa como un apoyo para proteger las células del daño mecánico, mientras que permite la difusión de productos químicos extraíbles de las muestras polimericas. Los extractos de materiales que deben analizarse se aplican a un trozo de papel de filtro.

L-5.1.7.1 ***Preparación de la muestra***
Usar extractos preparados en forma directa o usar porciones de las muestras de ensayo que tengan superficies chatas de no menos de 100 mm2 de superficie.

L-5.1.7.2 ***Procedimiento***
Preparar las monocapas en placas de 60 mm de diámetro usando 7 mL de ***Preparación de cultivo celular.*** Aspirar el medio de cultivo de las monocapas y reemplazarlas con medio de cultivo suplementado con suero que contenga no más del 2% de agar.

Colocar las superficies chatas de la ***Preparación de la muestra, Control de plásticos negativo USP*** (para tener un control negativo), y un ***Extracto de Biorreacción Positiva USP*** o un ***Sólido Biorreacción Positiva USP*** (para tener un Control Positivo) en cultivos por duplicado en contacto con la superficie de agar solidificada. Incubar todos los cultivos durante no menos de 24 horas a 37°C +/- 1°C, preferiblemente en una estufa de cultivo humidificada conteniendo 5+/- 1% de dióxido de carbono. Examinar en cada cultivo la reactividad alrededor de cada Muestra, Control Negativo y Control Positivo, bajo microscopio, usando colorantes citoquímicos si se desea.

L-5.1.8 ***Interpretación de los resultados***
La reactividad biológica (degeneración y malformación celular) se describe y califica en una escala de 0 a 4 (ver Tabla 1). Medir las respuestas obtenidas con el Control Negativo y el Control Positivo. El ensayo es válido si la respuesta observada en los estándares de referencia corresponde al grado de reactividad biológica señalado en cada uno de ellos.

Medir la respuesta obtenida de la Preparación de la Muestra.

La Muestra cumple con los requerimientos del ensayo si en ninguno de los cultivos de células expuestos a la Muestra se observa más que una reactividad leve (Grado 2).

Repetir el ensayo si no se confirma su validez.

TABLA 1
GRADOS DE REACTIVIDAD PARA EL ENSAYO DE DIFUSION EN AGAR

Grado	Reactividad	Descripción de la zona de Reactividad
0	Ninguna	No hay zona detectable alrededor de o debajo de la muestra.
1	Débil	Zona limitada al área debajo de la muestra.
2	Leve	Zona que se extiende menos de 0,5 cm más allá de la muestra.
3	Moderada	Zona que se extiende de 0,5 a 1,0 cm más allá de la muestra
4	Severa	Zona que se extiende más de 1,0 cm desde la muestra, pero que no incluye al disco completo.

L-5.2 **Ensayo de reactividad biológica «in vivo»**

L-5.2.1 ***Condiciones generales***
Los siguientes ensayos se emplean para determinar la respuesta biológica de animales frente a materiales plásticos y otros materiales poliméricos utilizados en los envases de las SPGV a través de la inyección de extractos preparados a partir del material en ensayo.

L-5.2.2 ***Preparación de la muestra***
L-5.2.2.1 ***Cantidad de muestra***

Espesor del material plástico (mm)	Cantidad de muestra para cada 20 mL de solución extractiva	Subdivisión (mm)
< 0,5	120 cm2 de superficie total (combinadas ambas caras)	50 x 3
0.5 a 1	60 cm2 de superficie total (combinadas ambas caras)	50 x 3

L-5.2.2.2 ***Soluciones extractivas***
Solución fisiológica para inyección
Solución 1:20 de alcohol en solución fisiológica para inyección.

L-5.2.2.3 ***Preparación del extracto***
Colocar la muestra subdividida en un frasco de vidrio limpio y estéril de 100 mL de capacidad. Lavar dos veces con aproximadamente 70 mL de agua para inyectables, agitando por 30 segundos en cada lavado y eliminando completamente el agua de lavado. Agregar al frasco de vidrio conteniendo la muestra, 20 mL de solución extractiva. En paralelo, preparar un control negativo del mismo modo, sin la muestra en ensayo. Para cada solución extractiva requerida en el ensayo, prepara un extracto con la muestra en ensayo y un extracto control negativo. Realizar la extracción por calentamiento en autoclave a 121 °C durante 60 minutos o en estufa a 70 °C durante 24 horas, o a 50 °C durante 72 horas. Las condiciones de extracción no deben causar alteraciones físicas como fusión o aglutinamiento de los trozos material plástico, pues esto provocaría una reducción del área superficial.Una leve adherencia puede tolerarse.
Enfriar a temperatura ambiente no inferior a 22 °C. Agitar vigorosamente por algunos minutos y transferir, inmediatamente, cada extracto a un recipiente seco y estéril en forma aséptica. Almacenar los extractos a una temperatura entre 22 y 30 °C, y utilizarlos dentro de las 24 horas como.máximo.

L-5.2.3 ***Ensayo de inyección sistémica intravenosa***

L-5.2.3.1 ***Procedimiento***
Utilizar ratones albinos sanos, no utilizados anteriormente en ensayos, y con peso entre 17 y 23 gramos. Para cada grupo de ensayos utilizar ratones de un mismo origen. Proveer agua y alimento apropiados para animales de laboratorio.
Inocular cada extracto y su correspondiente control negativo en cada grupo de cinco ratones, en las cantidades y vías de administración que se detallan a continuación:

Solución extractiva	Dosis/kilo de peso corporal	vía	Velocidad de inoculación (mL/seg)
Solución fisiológica	50 mL	EV	0,1
Solución 1:20 de alcohol en solución fisiológica	50 mL	EV	0,1

Nota: EV = Endovenosa.

L-5.2.3.2 ***Interpretación***
Después de la inoculación , observar a los animales a las 4, 24, 48 y 72 horas. Si durante el período de observación, ninguno de los animales inoculados con el extracto de la muestra presenta un grado de reacción mayor que los animales inoculados con el extracto control, la muestra se considera satisfactoria en lo que respecta a este ensayo.
Si algún animal inyectado con el extracto de la muestra presenta una leve señal de toxicidad, y no más de un animal presenta graves síntomas de toxicidad o muerte, repetir el ensayo utilizando grupos de 10 ratones cada uno.
Después de repetir el ensayo la muestra se considera satisfactoria si ninguno de los animales inyectados con el extracto de la muestra presenta un grado de reacción mayor que el observado en los animales inyectados con el extracto control.

L-5.2.4 ***Ensayo intracutáneo***

L-5.2.4.1 ***Procedimiento***
Utilizar conejos albinos sanos, de piel sensible y no utilizados anteriormente en ensayos. Los conejos deben ser cuidadosamente rasurados el día del ensayo, a ambos lados de la columna vertebral, y su piel debe estar libre de irritaciones o traumas.
Remover lo pelos sueltos por medio de aspiración y si es necesario, limpiar la piel con un hisopo de algodón embebido con alcohol diluido al 70%, y dejar secar antes de iniciar la inoculación.
Agitar vigorosamente cada extracto almacenado según lo decripto en la sección L.5.1, antes de preparar la dosis a ser inoculada.
Inocular por vía intradérmica, 0,2 mL de extracto de la muestra en cada uno de los 10 puntos de inoculación de un lado de la columna vertebral, en dos conejos. Del mismo modo, inyectar 0,2 mL del extracto control correspondiente en 5 puntos del otro lado de la columna vertebral de esos mismos dos conejos.

L-5.2.4.2 ***Interpretación***
Examinar los lugares inoculados 24, 48, y 72 horas después de la inoculación para comprobar la presencia de una reacción del tejido tal como eritema, edema o necrosis. Evitar tocar los puntos de inoculación durante la manipulación u observación del animal.
Para facilitar la observación, pasar solamente un algodón embebido con alcohol diluido al 70% sobre la piel del animal.
Se clasifican las reacciones del extracto de la muestra en relación con el extracto control de acuerdo con la siguiente escala numérica:

Evaluación de las reacciones de la piel

Formación de eritema o costra	***Valor***
ausencia de eritema	0
ligero eritema casi imperceptible	1
eritema bien definido	2
eritema moderado a severo	3
eritema severo (con ligera costra)	4

Formación de edema	***Valor***
ausencia de edema	0
edema casi imperceptible	1
edema ligero con bordes bien definidos	2
edema moderado (elevado aproximadamente 1 mm)	3
edema severo (elevado más de 1 mm y extendido más allá del área de inoculación)	4

El resultado promedio del extracto de la muestra no debe ser mayor que el resultado promedio del extracto control. En caso que el promedio sea superior o igual, repetir el ensayo. Usar extracto reciente en otros tres animales.
El criterio de aceptación es el mismo

L-6 Ensayo de contaminación microbiana

L-6.1 **Consideraciones generales**

Este ensayo se utiliza para determinar el número total de microorganismos y/o la presencia de microorganismos indeseables en productos no estériles.

L-6.2 **Recuento total de microorganismos aeróbicos viables**

Determinar el recuento total de aeróbicos viables por el método de filtración por membrana, el método de recuento en placa o el método de dilución seriada según se determine.

Realizar la determinación bajo condiciones diseñadas como para evitar la contaminación accidental del producto a examinar. Las precauciones tomadas para evitar la contaminación deben ser tales que no afecten ningún microorganismo que deba revelarse en el ensayo.

A menos que se establezca de otra manera, usar 10 g o 10 ml del producto a examinar, tomados con las precauciones referidas anteriormente. Para obtener la cantidad requerida, mezclar varias porciones elegidas al azar a partir del material a granel o del contenido de un número suficiente de envases.Dependiendo de la naturaleza del producto a examinar, diluir, disolver, suspender o emulsionar usando un líquido adecuado. Eliminar cualquier propiedad antimicrobiana del producto a examinar por dilución, neutralización o filtración.

Deben utilizarse grados adecuados de dilución de forma que el número de unidades formadoras de colonias esté dentro de los límites sugeridos para el método a usar.

L-6.2.1 ***Preparación del producto***

Productos solubles en agua.-
Disolver o diluir 10 g ó 10 ml del producto a examinar en solución buffer cloruro de sodio-peptona pH 7.0 (L.6.4.1) u otro líquido adecuado que demostrará no poseer actividad antimicrobiana en las condiciones del test, y ajustar el volumen a 100 ml (2) con el mismo líquido. Si es necesario, ajustar a aproximadamente pH 7.

(2) Las características de algunos productos pueden necesitar el uso de mayores volúmenes.

Productos no grasos insolubles en agua.-
Suspender 10 g ó 10 ml del producto a examinar en solución buffer cloruro de sodio-peptona pH 7.0 u otro líquido adecuado que haya demostrado no tener ninguna actividad antimicrobiana en las condiciones del ensayo y diluir a 100 ml (2) con el mismo líquido; si es necesario, dividir el producto a examinar y homogeneizar la suspensión mecánicamente. Puede agregarse un agente tensioactivo adecuado como 0.1 por ciento m/V de polisorbato 80 para ayudar a la suspensión de sustancias pobremente humectables . Si es necesario, ajustar la suspensión a aproximadamente pH 7.

Productos grasos.-
Homogeneizar 10 g o 10 ml del producto a examinar con 5 g de polisorbato 20 o polisorbato 80, calentado a no más de 40°C (1) si es necesario. Mezclar cuidadosamente mientras se mantiene la temperatura en un baño de agua o en un horno. Agregar 85 ml de solución buffer cloruro de sodio-peptona pH 7.0, calentada a no más de 40°C si es necesario. Mantener esta temperatura por el tiempo más corto necesario para la formación de una emulsión y en cualquier caso durante no más de 30 minutos. Si es necesario, ajustar la emulsión a aproximadamente pH 7.

(1) Para algunos productos, puede ser necesario calentar a no más de 45°C durante el menor tiempo posible.

L-6.2.2 ***Procedimiento para el ensayo***

L-6.2.2.1 ***Filtración por membrana.***
Usar membranas filtrantes que tengan un tamaño de poro nominal no mayor de 0.45 um y cuya efectividad para retener bacterias haya sido establecida. Los filtros de nitrato de celulosa, por ejemplo, se usan para soluciones acuosas, aceitosas y débilmente alcohólicas, y los filtros de acetato de celulosa, por ejemplo, para soluciones fuertemente alcohólicas.

El método que se describe considera que se usan membranas de aproximadamente 50 mm de diámetro. Si se usan filtros de un diámetro diferente, los volúmenes de las diluciones y de lavado deben ajustarse según corresponda. El aparato de filtración y la membrana deben ser esterilizados por medios apropiados. El aparato debe diseñarse de forma que la solución a examinar pueda introducirse y filtrarse bajo condiciones asépticas y debe permitir la remoción de la membrana para luego transferirla al medio de cultivo. Transferir 10 ml, o la cantidad de cada dilución representando 1 g del producto a examinar a cada una de dos membranas filtrantes y filtrar inmediatamente. Si es necesario, diluir el producto preparado de forma que pueda esperarse un recuento de colonias entre 10 a 100. Lavar cada membrana pasando a través del filtro al menos tres porciones, cada una de aproximadamente 100 ml, de un líquido adecuado como solución buffer de cloruro de sodio-peptona pH 7.0. Para sustancias grasas, este líquido puede contener un agente tensioactivo como polisorbato 20 o polisorbato 80. Transferir una de las membranas filtrantes, destinada principalmente para la enumeración de las bacterias, a la superficie de una placa de agar B y la otra, destinada principalmente para la enumeración de hongos, a la superficie de una placa de agar C. Incubar la placa de agar B a 30°C - 35°C durante 5 días y la placa de agar C a 20°C - 25°C durante 5 días, a menos que se obtenga un recuento más confiable en un tiempo más corto. Contar el número de colonias que se desarrollan. Calcular el número de microorganismos por gramo o por mililitro del producto a examinar, si es necesario contar las bacterias y hongos separadamente.

L-6.2.2.2 ***Recuento en placa***

Para Bacterias.-
Usando placas de Petri de 9 cm a 10 cm de diámetro, agregar a cada placa una mezcla de 1 ml del producto ya preparado para su examen en a) y aproximadamente 15 ml de agar B fundido, a no más de 45°C. Como opción alternativa, distribuir el producto preparado sobre la superficie del medio solidificado en una placa de Petri del mismo diámetro. Si es necesario, diluir el producto preparado como se describió antes de forma que pueda esperarse un recuento de colonias de no más de 300. Preparar al menos dos de estas placas de Petri usando la misma dilución e incubar a 30°C - 35°C durante 5 días, a menos que se obtenga un recuento más confiable en un tiempo más corto. Contar el número de colonias que se desarrollan. Calcular los resultados usando placas con el mayor número de colonias pero considerando 300 colonias por placa como el máximo concordante con una buena evaluación.

Para Hongos.-
Usando placas de Petri de 9 cm a 10 cm de diámetro, agregar a cada placa una mezcla de 1 ml del producto ya preparado para su examen en a) y aproximadamente 15 ml de agar C fundido, a no más de 45°C. Como opción alternativa, distribuir el producto preparado sobre la superficie del medio solidificado en una placa de Petri del mismo diámetro. Si es necesario, diluir el producto preparado como se describió antes de forma que pueda esperarse un recuento de colonias de no más de 100. Preparar al menos dos de esas placas usando la misma dilución e incubar a 20C - 25°C durante 5 días, a menos que se obtenga un recuento más confiable en un tiempo más corto. Contar las colonias que se desarrollan. Calcular los resultados usando placas con no más de 100 colonias.

L-6.2.2.3 ***Dilución Seriada***
Preparar una serie de doce tubos cada uno conteniendo entre 9 ml y 10 ml de Caldo A. A cada uno de los primeros tres tubos agregar 1 ml del producto diluido, disuelto u homogeneizado en la proporción 1 en 10, como se describió antes. A los siguientes tres tubos, agregar 1 ml de una dilución 1 en 100 del producto y a los siguientes tres tubos agregar 1 ml de una dilución 1 en 1000 del producto. A los últimos tres tubos agregar 1 ml del diluyente. Incubar los tubos a 30 °C - 35°C al menos durante 5 días. Los últimos tres tubos no deben mostrar crecimiento microbiano. Si la lectura de los resultados es difícil o incierta debido a la naturaleza del producto a examinar, subcultivar en un medio líquido o sólido y leer los resultados después de otro período de incubación. Determinar el número más probable de microorganismos por gramo o por mililitro del producto a examinar a partir de la Tabla I.

TABLA I
Número más probable de microorganismos

Número de tubos donde se ve crecimiento microbiano para cada cantidad de producto a examinar			Número más probable de microorganismos por gramo o por mililitro
100 mg o 0.1 mL por tubo	10 mg o 0.01 mL por tubo	1 mg o 0.001 mL por tubo	
3	3	3	mayor de 1100
3	3	2	1100
3	3	1	500
3	3	0	200
3	2	3	290
3	2	2	210
3	2	1	150
3	2	0	90
3	1	3	160
3	1	2	120
3	1	1	70
3	1	0	40
3	0	3	95
3	0	2	60
3	0	1	40
3	0	0	23

Si para la primera columna el número de tubos que muestra crecimiento microbiano es de dos o menos, el número más probable de microorganismos por gramo o por mililitro es probablemente menor de 100.

L-6.2.3 ***Efectividad de los medios de cultivo y validez de los métodos de recuento***
Cuando sea necesario, operar de la siguiente forma: hacer crecer las siguientes cepas de ensayo separadamente en tubos conteniendo Caldo A a 30°C - 35°C durante 18 horas a 24 horas o, para ***Candida albicans***, a 20C - 25°C durante 48 horas.

Staphylococcus aureus como ATCC 6538 P (NCIB 8625, CIP 53.156) ó ATCC 6538 (NCIB 9518, CIP 4.83)

Bacillus subtilis como ATCC 6633 (NCIB 8054, CIP 52.62)

Escherichia coli como ATCC 8739 (NCIB 8545, CIP 53.126)

Candida albicans como ATCC 2091 (CIP 1180.79) ó ATCC 10231 (NCPF 3179, CIP 48.72).

Diluir porciones de cada uno de los cultivos usando solución buffer de cloruro de sodio-peptona pH 7.0 para hacer suspensiones de ensayo conteniendo alrededor de 100 microorganismos viables por mililitro.

Usar la suspensión de cada uno de los microorganismos separadamente como control de los métodos de recuento, en presencia y ausencia del producto a examinar si es necesario.

Cuando se ensaya el método, no debe obtenerse, para cualquiera de los organismos de ensayo, un recuento que difiera en más de un factor de 10 del valor calculado para el inóculo. Para ensayar la esterilidad del medio y del diluyente y de la condición aséptica del ensayo, realizar el método de recuento total de aeróbicos viables usando solución buffer de cloruro de sodio-peptona pH 7.0 como preparación de ensayo. No debe haber crecimiento de microorganismos.

L-6.2.4 ***Interpretación de los resultados***
De establecerse un límite, el mismo estará indicado en la monografía individual correspondiente. Cuando el límite se indique en forma exponencial deberá interpretarse de la siguiente manera:
10^2 microorganismos - límite máximo de aceptación: $5x10^2$;
10^3 microorganismos - límite máximo de aceptación: $5x10^3$; etc.

L-6.3 **Ensayos para la búsqueda de microorganismos específicos**

L-6.3.1 ***Enterobacterias y otras bacterias Gram negativas***

L-6.3.1.1 ***Detección de bacterias***
Preparar el producto a examinar como se describe en L.6.2.1, pero usando caldo D en lugar de solución buffer de cloruro de sodio-peptona pH 7.0, homogeneizar e incubar a 35°C - 37°C durante un tiempo suficiente para revivir las bacterias pero no tanto como para permitir la multiplicación de los organismos (generalmente 2 h, pero no más de 5 h). Agitar el envase, transferir la cantidad de contenido (homogenato a) correspondiente a 1 g o 1 ml del producto a 100 ml de Caldo de enriquecimiento E e incubar a 35C - 37°C durante 18 horas a 48 horas. Subcultivar en placas de agar F. Incubar a 35°C - 37°C durante 18 horas a 24 horas. El producto pasa el ensayo si no hay crecimiento de colonias de bacterias gram negativas en ninguna placa.

L-6.3.1.2 ***Evaluación cuantitativa***

Inocular cantidades adecuadas de Caldo de enriquecimiento E con el homogenato (a) y/o diluciones de éste, conteniendo respectivamente 1.0 g, 0.1 g y 0.01 g ó 1.0 ml, 0.1 ml y 0.01 ml del producto a examinar. Incubar a 35°C - 37°C durante 24 h a 48h. Subcultivar cada uno de los cultivos en una placa de agar F para obtener un aislamiento selectivo. Incubar a 35°C - 37°C durante 18 h a 24 h. El crecimiento de colonias bien desarrolladas, generalmente rojas a rojizas, de bacterias gram negativas, constituye un resultado positivo. Registrar la cantidad más pequeña de producto que da un resultado positivo y la cantidad más grande que da un resultado negativo. Determinar a partir de la Tabla II el número probable de bacterias.

TABLA II

Resultados para cada cantidad de producto			Número probable de bacterias por gramo de producto.
1.0 g ó 1.0 mL	0.1 g ó 0.1 mL	0.01 g ó 0.01 mL	
+	+	+	más de 10^2
+	+	-	menos de 10^2 y más de 10
+	-	-	menos de 10 y más de 1
-	-	-	menos de 1

L-6.3.2 ***Escherichia coli***
Transferir la cantidad del cultivo en caldo D, preparado e incubado para el ensayo para enterobacterias y otras bacterias gram negativas, que represente 1 g o 1 ml del producto inicial, a 100 ml de Caldo G, e incubar a 43°C - 45°C durante 18 h a 24 h. Subcultivar en agar H e incubar a 43°C - 45°C durante 18 h a 24 h. El crecimiento de colonias rojas, generalmente no mucoides de bastoncitos gram negativos, a veces rodeadas por una zona de precipitación rojiza, indica la posible presencia de E. coli. Esto puede confirmarse por la formación de indol a 44 ± 0.5°C y por otras reacciones bioquímicas. El producto pasa el ensayo si esas colonias no se ven o si las reacciones bioquímicas confirmatorias son negativas.

L-6.3.3 ***Salmonella***
Incubar una cantidad que represente 10 g o 10 ml del producto, en Caldo D a 35°C - 37°C durante 5 h a 24 h, según corresponda para el enriquecimiento. Transferir 10 ml del cultivo de enriquecimiento a 100 ml de Caldo I e incubar a 42°C - 43°C durante 18 h a 24 h. Subcultivar en al menos dos diferentes medios de agar elegidos entre, de agar J, agar K y agar L. Incubar a 35°C - 37°C durante 24 h a 48 h. La probable presencia de salmonelas está indicada por el crecimiento de cultivos que tienen el siguiente aspecto:

agar J:
colonias bien desarrolladas, incoloras,

agar K:
colonias bien desarrolladas, rojas, con o sin centros negros,

agar L:
colonias pequeñas, transparentes, incoloras o rosas a blanco opaco, generalmente rodeadas de una zona rosa o roja.

Transferir separadamente algunas de las colonias en sospecha a un agar M en tubos, usando inoculación de superficie y profunda. La presencia de salmonelas es provisionalmente confirmada si en una inoculación profunda pero no en el cultivo de superficie hay un cambio de color desde el rojo al amarillo y generalmente formación de gas, con o sin producción de sulfuro de hidrógeno en el agar. La confirmación precisa puede realizarse por los ensayos bioquímicos y serológicos adecuados. El producto pasa el ensayo si los cultivos del tipo descripto no aparecen o si los ensayos confirmatorios bioquímicos y serológicos son negativos.

L-6.3.4 ***Pseudomona aeruginosa***
Inocular 100 ml de Caldo A con 10 ml del producto preparado para su examen en L.6.2.1 (Preparación del producto), o la cantidad del mismo que represente 1 g o 1 ml del producto inicial. Mezclar e incubar a 35°C - 37°C durante 24h a 48 h. Subcultivar en una placa de agar N e incubar a 35°C - 37°C durante 24 h a 48 h. Si no se detecta crecimiento de microorganismos, el producto pasa el ensayo. Si ocurre crecimiento de colonias de bastoncitos gram negativos, generalmente con una fluorescencia verdosa, realizar un ensayo de la oxidasa y analizar el crecimiento en Caldo A a 42°C. El producto pasa el ensayo si los cultivos del tipo descripto no aparecen o si el ensayo bioquímico confirmatorio es negativo.

L-6.3.5 ***Staphylococcus aureus***
Preparar un cultivo de enriquecimiento como se describió para ***Ps. aeruginosa***. Subcultivar en un medio adecuado como placas de agar O. Incubar a 35°C - 37°C durante 24h a 48 h. Si no se detectó crecimiento de microorganismos, el producto pasa el test. Colonias negras de cocos gram positivos generalmente rodeadas de zonas claras pueden indicar la presencia de ***S. aureus***. Para los cocos catalasa positivos, la confirmación puede efectuarse, por ejemplo, por los ensayos de coagulasa y desoxiribonucleasa. El producto pasa el ensayo si los cultivos del tipo descripto no aparecen o si los ensayos bioquímicos confirmatorios son negativos.

L-6.3.6 ***Propiedades nutritivas y selectivas de los medios y validez del ensayo para microorganismos específicos***

Cuando sea necesario, operar de la siguiente manera: hacer crecer las siguientes cepas de ensayo separadamente en tubos que contienen los medios indicados a 30°C - 35°C durante 18 h a 24 h.

Staphylococcus aureus como ATCC 6538 P Caldo A
(NCIB 8625, CIP 53.156)
o ATCC 6538
(NCIB 9518, CIP 4.83)

Pseudomonas aeruginosa como ATCC 9027 Caldo A
(NCIB 8626, CIP 82.118)

Escherichia coli como ATCC 8739 Caldo D
(NCIB 8545, CIP 53.126)

Salmonella typhimurium **(1)** Caldo D

(1) No se recomienda número de cepa. Puede usarse también una salmonella no patógena para el hombre, como ***Salmonella abony*** (NCTC 6017, CIT 80.39)

Diluir porciones de cada uno de los cultivos usando solución buffer de cloruro de sodio-peptona pH 7.0 para hacer suspensiones de ensayo que contengan aproximadamente 1000 microorganismos viables por mililitro, Mezclar volúmenes iguales de cada suspensión y usar 0.4 ml (aproximadamente 100 microorganismos de cada cepa) como un inóculo en los ensayos para E. coli, salmonelas, Ps. aeruginosa y S. aureus, en presencia y ausencia del producto a examinar si es necesario. Cuando se ensaya el método, debe obtenerse un resultado positivo para el respectivo microorganismo.

L-6.4 **Solución y medios de cultivo recomendados**

La siguiente solución y medios de cultivo se encontraron satisfactorios a los efectos para los cuales se recomiendan en el ensayo para contaminación microbiana. Pueden utilizarse otros medios si tienen similares propiedades nutritivas y selectivas para los microorganismos a analizar.

L-6.4.1 ***Solución bufferada cloruro de sodio-peptona pH 7.0***

Fosfato diácido de potasio	3.56 g	Equivalente
Fosfato disódico dihidratado	7.23 g	a 0.067 M
Cloruro de sodio	4.30 g	
Peptona (cárnea o caseína)	1.0 g	
Agua purificada	1000 mL	

Puede agregarse 0.1 por ciento m/V a 1.0 por ciento m/V de polisorbato 20 u 80. Esterilizar por calentamiento en un autoclave a 121°C durante 15 minutos.

L-6.4.2 ***Caldo A (medio digesto de caseína semilla de soja)***

Digesto pancreático de caseína	17.0 g
Digesto papaico de semilla de soja	3.0 g
Cloruro de sodio	5.0 g
Fosfato dipotásico	2.5 g
Dextrosa monohidratada	2.5 g
Agua purificada	1000 mL

Ajustar el pH de forma que después de la esterilización sea de 7.3 ± 0.2. Esterilizar por calor en un autoclave a 121°C durante 15 minutos.

L-6.4.3 ***Agar B (agar digesto e caseína semilla de soja)***

Digesto pancreático de caseína	15.0 g
Digesto pancreático de semilla de soja	5.0 g
Cloruro de Sodio	5.0 g
Agar	15.0 g
Agua purificada	1000 mL

Ajustar el pH de forma que después de la esterilización sea de 7.3 ± 0.2. Esterilizar por calor en un autoclave a 121°C durante 15 minutos.

L-6.4.4 ***Agar C (Agar Sabouraud-dextrosa con antibióticos)***

Peptonas (cárneas y de caseína)	10.0 g
Dextrosa monohidrato	40.0 g
Agar	15.0 g
Agua purificada	1000 mL

Ajustar el pH de forma que después de la esterilización sea de 5.6 ± 0.2. Esterilizar por calor en un autoclave a 121°C durante 15 minutos. Inmediatamente antes de su uso agregar 0.10 g de benzilpenicilina sódica y 0.10 g de tetraciclina por litro de medio como soluciones estériles i, alternativamente, agregar 50 mg de cloranfenicol por litro de medio antes de la esterilización.

L-6.4.5 ***Caldo D (Caldo Lactosado)***

Extracto de carne	3.0 g
Digesto pancreático de gelatina	5.0 g
Lactosa	5.0 g
Agua purificada	1000 mL

Ajustar el pH de forma que después de la esterilización sea de 6.0 ± 0.2. Esterilizar por calor en un autoclave a 121°C durante 15 minutos y enfriar inmediatamente.

L-6.4.6 ***Caldo de enriquecimiento E (Caldo de enriquecimiento de Enterobacterias-Mossel).***

Digesto pancreático de gelatina	10.0 g
Dextrosa monohidrato	5.0 g
Bilis de buey deshidratada	20.0 g
Fosfato diácido de potasio	2.0 g
Fosfato ácido disódico dihidrato	8.0 g
Verde brillante	15.0 mg
Agua purificada	1000 mL

Ajustar el pH de forma que después del calentamiento sea de 7.2 ± 0.2. Calentar a 100°C durante 30 minutos y enfriar inmediatamente.

L-6.4.7 ***Agar F (Cristal violeta, rojo neutro, agar bilis con dextrosa)***

Extracto de levadura	3.0 g
Digesto pancreático de gelatina	7.0 g
Sales biliares	1.5 g
Lactosa	10.0 g
Cloruro de Sodio	5.0 g
Dextrosa monohidrato	10.0 g
Agar	15.0 g
Rojo neutro	30.0 mg
Cristal violeta	2 mg
Agua purificada	1000 mL

Ajustar el pH de forma que después del calentamiento sea de 7.4 ± 0.2. Calentar hasta ebullición: no calentar en autoclave.

L-6.4.8 ***Caldo G (Caldo MacConkey)***

Digesto pancreático de gelatina	20.0 g
Lactosa	10.0 g
Bilis de buey deshidratada	5.0 g
Púrpura de bromocresol	10.0 mg
Agua purificada	1000 mL

Ajustar el pH de forma que después de la esterilización sea de 7.3 ± 0.2. Esterilizar por calor en un autoclave a 121°C durante 15 minutos.

L-6.4.9 ***Agar H (Agar MacConkey)***

Digesto pancreático de gelatina	17.0 g
Peptonas (cárneas y caseína)	3.0 g
Lactosa	10.0 g
Cloruro de sodio	5.0 g
Sales biliares	1.5 g
Agar	13.5 g
Rojo neutro	30 mg
Cristal violeta	1 mg
Agua purificada	1000 mL

Ajustar el pH de forma que después de la esterilización sea de 7.1 ± 0.2. Hervir durante 1 minuto con agitación constante, luego esterilizar por calentamiento en un autoclave a 121°C durante 15 minutos.

L-6.4.10 ***Caldo I (Caldo de tetrationato bilis verde brillante)***

Peptona	8.6 g
Bilis de buey, desecada	8.0 g
Cloruro de sodio	6.4 g
Carbonato de calcio	20.0 g
Tetrationato de potasio	20.0 g
Verde brillante	70 mg
Agua purificada	1000 mL

Ajustar el pH de forma que después del calentamiento sea de 7.0 ± 0.2. Calentar justo hasta ebullición. No recalentar.

L-6.4.11 ***Agar J (Agar desoxicolato citrato)***

Extracto de carne	10.0 g
Peptona de carne	10.0 g
Lactosa	10.0 g
Citrato de Sodio	20.0 g
Citrato férrico	1.0 g
Desoxicolato de sodio	5.0 g
Agar	13.5 g
Rojo neutro	20.0 mg
Agua purificada	1000 mL

Ajustar el pH de forma que después del calentamiento sea de 7.3 ± 0.1. Calentar suavemente hasta ebullición y hervir durante 1 minuto, enfriar a 50°C y verter en placas de Petri. NO calentar en autoclave.

L-6.4.12 ***Agar K (Agar xilosa, lisina, desoxicolato).***

Xilosa	3.5 g
L-Lisina	5.0 g
Lactosa	7.5 g
Sucrosa	7.5 g
Cloruro de Sodio	5.0 g
Extracto de levadura	3.0 g
Rojo fenol	80 mg
Agar	13.5 g
Desoxicolato de sodio	2.5 g
Tiosulfato de sodio	6.8 g
Citrato amónico férrico	0.8 mg
Agua purificada	1000 mL

Ajustar el pH de forma que después del calentamiento sea de 7.4 ± 0.2. Calentar justo hasta ebullición, enfriar a 50°C y verter en placas de Petri. No calentar en autoclave.

L-6.4.13 ***Agar L (Agar verde brillante-rojo fenol- lactosa- sucrosa)***

Peptonas (Carne y caseína)	10.0 g
Extracto de levadura	3.0 g
Cloruro de Sodio	5.0 g
Lactosa	10.0 g
Sucrosa	10.0 g
Agar	20.0 g
Rojo fenol	80 mg
Verde brillante	12.5 mg
Agua purificada	1000 mL

Calentar a ebullición durante 1 minuto. Ajustar el pH de forma que después de la esterilización sea de 6.9 ± 0.2. Inmediatamente antes de usar, esterilizar por calor en un autoclave a 121°C durante 15 minutos, enfriar a 50°C y verter en placas dé Petri.

L-6.4.14 ***Agar M (Agar triple azúcar hierro)***

Extracto de carne	3.0 g
Extracto de levadura	3.0 g
Peptonas (caseína y carne)	20.0 g
Cloruro de sodio	5.0 g
Lactosa	10.0 g
Sucrosa	10.0 g
Dextrosa monohidrato	1.0 g
Citrato amónico férrico	0.3 g
Tiosulfato de sodio	0.3 g
Rojo fenol	25 mg
Agar	12.0 mg
Agua purificada	1000 mL

Calentar hasta ebullición durante 1 minuto con agitación. Ajustar el pH de forma que después de la esterilización sea de 7.4 ± 0.2. Llenar tubos hasta un tercio de su altura, esterilizar por calor en un autoclave a 121°C durante 15 minutos y dejar enfriar en una posición que dí una porción profunda y una superficie en pendiente.

L-6.4.15 ***Agar N (Agar cetrimida)***

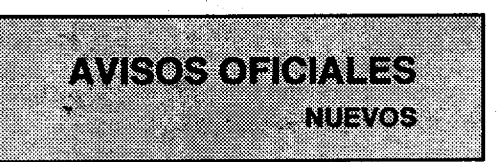
Digesto pancreático de gelatina	20.0 g
Cloruro de magnesio	1.4 g
Sulfato dipotásico	10.0 g
Cetrimida	0.3 g
Agar	13.6 g
Agua purificada	1000 mL
Glicerol	10.0 mL

Calentar hasta ebullición durante 1 minuto con agitación. Ajustar el pH de forma que después de la esterilización sea de 7. 1± 0.2. Esterilizar por calor en autoclave a 121°C durante 15 minutos.

L-6.4.16 ***Agar O (Agar Baird-Parker)***

Digesto pancreático de caseína	10.0 g
Extracto de carne	5.0 g
Extracto de levadura	1.0 g
Cloruro de litio	5.0 g
Agar	20.0 g
Glicina	12.0 g
Piruvato de Sodio	10.0 g
Agua purificada	950 mL

Calentar a ebullición durante 1 minuto, agitar frecuentemente. Ajustar el pH de forma que después de la esterilización sea de 6.8 ± 0.2. Esterilizar por calor en autoclave a 121°C durante 15 minutos, enfriar a 45°C a 50°C y agregar 10 ml de una solución estéril al 1 por ciento m/V de telurito de potasio y 50 ml de una emulsión de yema de huevo.



MINISTERIO DE ECONOMIA Y OBRAS Y SERVICIOS PUBLICOS

BANCO CENTRAL DE LA REPUBLICA ARGENTINA

COMUNICACION "A" 2530 17/4/97. Ref.: Circular OPASI 2-164. Recomendaciones a los usuarios de cajeros automáticos.

A LAS ENTIDADES FINANCIERAS:

Nos dirigimos a Uds.. para comunicarles que, con el objeto de evitar problemas originados en su utilización, deberán alertar a los usurios de cajeros automáticos acerca de las precauciones que deben tomar.

Al respecto les señalamos que deberán informarles sobre la necesidad de adoptar, como mínimo, los siguientes recaudos:

— solicitar al personal del banco toda la información que estimen necesaria acerca del uso de los cajeros automáticos al momento de acceder por primera vez al servicio o ante cualquier duda que se les presente posteriormente.

— cambiar el código de identificación o de acceso o clave o contraseña personal ("password", "PIN") asignada por la entidad, por uno que el usuario seleccione, el que no debería ser su dirección personal ni su fecha de nacimiento u otro número que puede obtenerse fácilmente de documentos que se guarden en el mismo lugar que su tarjeta.

— no divulgar el número de clave personal ni escribirlo en la tarjeta magnética provista o en un papel que se guarde con ella, ya que dicho código es la llave de ingreso al sistema y por ende a sus cuentas.

— no digitar la clave personal en presencia de personas ajenas, aun cuando pretendan ayudarlo, ni facilitar la tarjeta magnética a terceros, ya que ella es de uso personal.

— guardar la tarjeta magnética en un lugar seguro y verificar periódicamente su existencia.

— no utilizar los cajeros automáticos cuando se encuentren mensajes o situaciones de operación anormales.

— al realizar una operación de depósito, asegurarse de introducir el sobre que contenga el efectivo o cheques conjuntamente con el primer comprobante emitido por el cajero durante el proceso de esta transacción, en la ranura específica para esa función, y retirar el comprobante que la máquina entregue el finalizar la operación, el que le servirá para un eventual reclamo posterior.

— no olvidar retirar la tarjeta magnética al finalizar las operaciones.

— si el cajero le retiene la tarjeta o no emite el comprobante correspondiente, comunicar de inmediato esta situación al banco con el que se opera y al banco administrador del cajero automático.

— en el caso de pérdida o robo de su tarjeta, denunciar de inmediato esta situación al banco que la otorgó.

— en el caso de extracciones cuando existieren diferencias entre el comprobante emitido por el cajero y el importe efectivamente retirado, comunicar esa circunstancia a los bancos en el que se efectuó la operación y administrador del sistema, a efectos de solucionar el problema.

La notificación de estas recomendaciones deberá efectuarse al momento de la apertura de la cuenta que implique la entrega de una tarjeta para ser utilizada en los cajeros automáticos.

Cuando se trate de usuarios que ya participan del servicio, se le efectuarán estas advertencias al remitirles el primer o segundo resumen de cuenta luego de emitida la presente comunicación, sin perjuicio de efectuar posteriores recordatorios si se lo considera conveniente.

Asimismo deberán colocar —en forma visible en los lugares donde se encuentren los cajeros automáticos— carteles con las precauciones que deben adoptar los usuarios del sistema.

e. 29/4 Nº 184.081 v. 29/4/97

SUPERINTENDENCIA DE SEGUROS DE LA NACION

Resolución Nº 25.161

Bs. As., 22/4/97

EXPEDIENTE Nº 34.549. Presunta infracción a los Arts. 10 Inc. L) y 19 de la Ley 22.400 por parte del productor asesor de seguros Díaz Jaime Luis (Matrícula Nº 22.662).

Síntesis:

VISTO y CONSIDERANDO

EL SUPERINTENDENTE
DE SEGUROS
RESUELVE:

ARTICULO 1º — Aplicar al Productor Asesor de Seguros Señor Jaime Luis DIAZ, matrícula Nº 22.662, una INHABILITACION por el término de SESENTA (60) DIAS.

ARTICULO 2º — Deberá abstenerse de intermediar fuera de los límites de la autorización conferida bajo apercibimiento de ser pasible de la aplicación de sanciones más severas.

ARTICULO 3º — Tómese nota en el Registro de Faltas y Sanciones a cargo de la Gerencia de Control, una vez firme.

ARTICULO 4º — Se deja constancia de que la presente resolución es recurrible en los términos del art. 83 de la Ley 20.091.

ARTICULO 5º — Regístrese, notifíquese al Productor Asesor de Seguros sancionado, y publíquese en el Boletín Oficial. — DR. CLAUDIO OMAR MORONI, Superintendente de Seguros.

NOTA: La versión completa de la presente RESOLUCION podrá ser consultada en Av. Julio A. Roca 721, P. B. Capital Federal.

e. 29/4 Nº 184.073 v. 29/04/97

SUPERINTENDENCIA DE SEGUROS DE LA NACION

Resolución Nº 25.162

Bs. As., 22/4/97

EXPEDIENTE Nº 34.345. Presunto incumplimiento a los Arts. 14 a 16 de la Resolución General Nº 21.179 y 19 de la Ley 22.400 por parte del productos asesor de seguros Alí Jorge Omar (Matrícula Nº 28.295).

Síntesis:

VISTO y CONSIDERANDO

EL SUPERINTENDENTE
DE SEGUROS
RESUELVE:

ARTICULO 1º — Aplicar al Productor Asesor de Seguros Señor Jorge Omar Ali, matrícula Nº 28.295, una INHABILITACION por el término de SESENTA (60) DIAS.

ARTICULO 2º — Deberá abstenerse de intermediar fuera de los límites de la autorización conferida bajo apercibimiento de ser pasible de la aplicación de sanciones más severas.

ARTICULO 3º — Tómese nota en el Registro de Faltas y Sanciones a cargo de la Gerencia de Control, una vez firme.

ARTICULO 4º — Se deja constancia de que la presente resolución es recurrible en los términos del art. 83 de la Ley 20.091.

ARTICULO 5º — Regístrese, notifíquese al Productor Asesor de Seguros sancionado, y publíquese en el Boletín Oficial. — DR. CLAUDIO OMAR MORONI, Superintendente de Seguros.

NOTA: La versión completa de la presente RESOLUCION podrá ser consultada en Av. Julio A. Roca 721, P. B. Capital Federal.

e. 29/4 Nº 184.074 v. 29/04/97

SUPERINTENDENCIA DE SEGUROS DE LA NACION

Resolución Nº 25.165

Bs. As., 22/4/97

EXPEDIENTE Nº 14.985. Londres y Río de la Plata Compañía Agentina de Seguros.

Síntesis:

VISTO y CONSIDERANDO

EL SUPERINTENDENTE
DE SEGUROS
RESUELVE:

ARTICULO 1º — Levantar las medidas dispuestas en los artículos 1º y 2º de la Resolución Nº 25.021.

ARTICULO 2º — A los fines del levantamiento de las medidas, líbrense los oficios a los registros y entidades que corresponda, autorizándose al representante legal de la entidad a su confección y diligenciamiento.

ARTICULO 3º — Regístrese, notifíquese hágase saber al INdeR (en liquidación) y publíquese en el Boletín Oficial. — DR. CLAUDIO OMAR MORONI, Superintendente de Seguros.

NOTA: La versión completa de la presente RESOLUCION podrá ser consultada en Av. Julio A. Roca 721, P. B. Capital Federal.

e. 29/4 Nº 184.075 v. 29/04/97

MINISTERIO DE ECONOMIA Y OBRAS Y SERVICIOS PUBLICOS

DIRECCION GENERAL IMPOSITIVA

Resolución Nº 399/97

Finalización de funciones Representante del FISCO NACIONAL (DIRECCION GENERAL IMPOSITIVA), Abogada Da. Celia Cristina Nanni.

VISTO las Resoluciones Nros. 197/96 y 284/97, y

CONSIDERANDO:

Que por el artículo 1º de la Resolución Nº 197/96 se designa a la abogada Cecilia Cristina NANNI (Legajo Nº 28.039/42) para que actúe como Representante del FISCO NACIONAL (DIRECCION GENERAL IMPOSITIVA) en las causas sobre las que ejerce su competencia el Departamento Contencioso Judicial dependiente de la Subdirección General de Legal Tributaria, actual Subdirección General de Asuntos Legales.

Que con posterioridad por el artículo 2º de la Resolución Nº 284/97 se designa a la profesional citada en el carácter de Agente Judicial Interino en jurisdiccion de Agencia Nº 50.

Que en consecuencia corresponde dar por finalizada las funciones de Representante del FISCO NACIONAL (DIRECCION GENERAL IMPOSITIVA) que le fueron acordadas a la Abogada mencionada por la primera de las Resoluciones citadas.

Que la Dirección de Recursos Humanos ha solicitado la intervención de la Dirección de Asuntos Administrativos.

Que dicha Dirección ha montado la intervención que es de su competencia.

Que en el ejercicio de las atribuciones conferidas por los artículos 5º y 6º de la Ley Nº 11.683 (texto ordenado en 1978 y sus modificaciones) y en uso de las facultades delegadas por el artículo 2º de la Resolución Nº 1098 procede resolver en consecuencia.

Por ello

EL SUBDIRECTOR
GENERAL A CARGO DE LA
DIRECCION GENERAL IMPOSITIVA
RESUELVE:

ARTICULO 1º — Dar por finalizadas las funciones de Representante del FISCO NACIONAL (DIRECCION GENERAL IMPOSITIVA) que le fueran conferidas a la abogada Cecilia Cristina NANNI (Legajo Nº 28.039/42) mediante la Resolución Nº 197/96.

ARTICULO 2º — Regístrese, comuníquese, publíquese, dése a la Dirección del Registro Oficial yarchívese. — Cont. Pub. JORGE EDUARDO SANDULLO, Subdirector General, Dirección General de Coordinación Regional - a/c Dirección General.

e. 28/4 Nº 184.150 v. 29/4/97

MINISTERIO DE ECONOMIA Y OBRAS Y SERVICIOS PUBLICOS

DIRECCION GENERAL IMPOSITIVA

LISTADO DE CONSTANCIAS DEFINITIVAS DE NO RETENCION DEL IMPUESTO A LAS GANANCIAS ART. 28 RESOLUCION GENERAL Nº 2784

CODIGO: 051

NUMERO DE CONSTANCIA	C. U. I. T. Nº	CONTRIBUYENTE PETICIONARIO
009-051-97	30-63474583-8	ANDERSEN CONSULTING

TOTAL CONSTANCIAS: 1 (una)

e. 29/4 Nº 183.989 v. 29/9/97

DIRECCION GENERAL IMPOSITIVA

ANEXO IV

Córdoba, 16/4/97

LISTADO DE CONSTANCIAS DEFINITIVAS DE NO RETENCION DEL IMPUESTO A LAS GANANCIAS ART. 28 RESOLUCION GENERAL Nº 2784

DEPENDENCIA: REGION CORDOBA

CODIGO: 270

NUMERO DE CONSTANCIA	C. U. I. T. Nº	CONTRIBUYENTE PETICIONARIO
22-270-97	20-11091967-1	FERNANDEZ EDUARDO JORGE

Total constancia: 1
Cont. Púb. MARIA CRISTINA VARELA, Jefa Int. Región Córdoba

e. 29/4 Nº 183.990 v. 29/9/97

DIRECCION GENERAL IMPOSITIVA

Galvez, 4/4/97

LISTADO DE CONSTANCIA DEFINITIVA DE NO RETENCION DEL IMPUESTO A LAS GANANCIAS RESOLUCION GENERAL Nº 2784

DEPENDNCIA: REGION SANTA FE - DISTRITO GALVEZ

CODIGO: 854

NUMERO DE CONSTANCIA	C. U. I. T. Nº	CONTRIBUYENTE
01-854	30-59341707-3	M. B. M. S. R. L.

C.P.N. ALBERTO RAMON COMETTO, Jefe Depto. Gálvez.

e. 29/4 Nº 183.991 v. 29/9/97

DIRECCION GENERAL IMPOSITIVA

Mendoza, 15/4/97

LISTADO DE CONSTANCIAS DEFINITIVAS DE NO RETENCION DEL IMPUESTO A LAS GANANCIAS ART. 28 RESOLUCION GENERAL Nº 2784 y SUS MODIFICACIONES

DEPENDENCIA: REGION MENDOZA - DISTRITO SAN MARTIN

CODIGO: 632

NUMERO DE CONSTANCIA	C. U. I. T. Nº	CONTRIBUYENTE PETICIONARIO
04-632	20-06874957-4	TOLEDO, MANUEL CARLOS

Total constancias: 1

Cont. P. RAUL CARLOS DE PAOLI, Jefe Región Mendoza.

e. 29/4 Nº 183.992 v. 29/9/97

DIRECCION GENERAL IMPOSITIVA

ANEXO IV

Córdoba, 15/4/97

LISTADO DE CONSTANCIAS DEFINITIVAS DE NO RETENCION DEL IMPUESTO A LAS GANANCIAS ART. 28 RESOLUCION GENERAL Nº 2784

DEPENDENCIA: AGENCIA SAN FRANCISCO

CODIGO: 280

NUMERO DE CONSTANCIA	C. U. I. T.	CONTRIBUYENTE PETICIONARIO
01-280-97	30-50233261-5	FRIGORIFICO FELMAR S. A.

Total constancias: 1

Cont. Púb. MARIA CRISTINA VARELA, Jefa Int. Región Córdoba.

e. 29/4 Nº 183.993 v. 29/9/97

DIRECCION GENERAL IMPOSITIVA

LISTADO DE CONSTANCIAS DEFINITIVAS DE NO RETENCION DEL IMPUESTO A LAS GANANCIAS ART. 28 RESOLUCION GENERAL Nº 2784

DEPENDENCIA: REGION BAHIA BLANCA

CODIGO: 632

NUMERO DE CONSTANCIA	C. U. I. T.	CONTRIBUYENTE PETICIONANTE
3-104-97	30-65654552-2	SOLER 50 S. A.

Total constancias: una (1)

Cont. Púb. MANUEL J. BERTOLOTTI, Jefe Región Bahía Blanca.

e. 29/4 Nº 183.994 v. 29/9/97

MINISTERIO DE ECONOMIA Y OBRAS Y SERVICIOS PUBLICOS

DIRECCION GENERAL IMPOSITIVA

LISTADO DE CONSTANCIAS DEFINITIVAS DE NO RETENCION DEL IMPUESTO A LAS GANANCIAS ART. 28 RESOLUCION GENERAL Nº 2784

CODIGO: 051

NUMERO DE CONSTANCIA	C. U. I. T. Nº	CONTRIBUYENTE PETICIONARIO
008-051-97	30-65831333-5	FERRERO ARGENTINA S. A.

Total constancias: una (1)

e. 29/4 Nº 183.995 v. 29/9/97

MINISTERIO DE ECONOMIA Y OBRAS Y SERVICIOS PUBLICOS

DIRECCION GENERAL IMPOSITIVA

ANEXO IV. I. G. 109

Bs. As., 14/4/97

LISTADO DE CONSTANCIAS DEFINITIVAS DE NO RETENCION DEL IMPUESTO A LAS GANANCIAS. — ART. 28 - RESOLUCION GENERAL 2784.

DEPENDENCIA: AGENCIA Nº 41
CÓDIGO: 041

NUMERO DE CONSTANCIA	CUIT Nº	CONTRIBUYENTE PETICIONARIO
002-041-97	20-14013112-2	TEUBAL, DIEGO ELIAS

TOTAL DE CONSTANCIAS: UNA.

Cont. Púb. FERRARA MARIO OMAR, Jefe Interino Región 8.

e. 29/4 Nº 183.996 v. 29/4/97

MINISTERIO DE ECONOMIA Y OBRAS Y SERVICIOS PUBLICOS

DIRECCION GENERAL IMPOSITIVA

Bs. As., 15/4/97

- LISTADO DE CONSTANCIAS DEFINITIVAS DE NO RETENCION DEL IMPUESTO A LAS GANANCIAS - RESOLUCION GENERAL Nº 2784 - ART. 28.

DEPENDENCIA: AGENCIA 6

CODIGO: 006

NUMERO DE CONSTANCIA	CUIT Nº	CONTRIBUYENTE PETICIONARIO
099-006	30-60970398-5	ELI LILLY INTERAMERICA INC. SUCURSAL ARGENTINA

TOTAL DE CONSTANCIAS: UNA (1)

C. P. DIANA GUTERMAN, Jefa (Int.) Región Nº 5

e. 29/4 Nº 183.997 v. 29/4/97

DIRECCION GENERAL IMPOSITIVA

- LISTADO DE CONSTANCIAS DEFINITIVAS DE NO RETENCION DEL IMPUESTO A LAS GANANCIAS ART. 28 - RESOLUCION GENERAL Nº 2784

CODIGO: 011

NUMERO DE CONSTANCIA	CUIT Nº	CONTRIBUYENTE PETICIONARIO
281-011-97	30-53784674-3	FINANCIERA BUENOS AIRES SAIC.

TOTAL DE CONSTANCIAS: 1 (UNA)

e. 29/4 Nº 184.145 v. 29/4/97

DIRECCION GENERAL IMPOSITIVA

Bs. As., 17/4/97

- LISTADO DE CONSTANCIAS DEFINITIVAS DE NO RETENCION DEL IMPUESTO A LAS GANANCIAS - ART. 28 - RESOLUCION GENERAL Nº 2784

DEPENDENCIA: REGION ROSARIO - DIVISION FISCALIZACION INTERNA - SECCION TRAMITES Nº 2.

CODIGO: 870

NUMERO DE CONSTANCIA	Nº CUIT	PETICIONARIO
12/870/97	33-61522147-9	PARODI S.R.L.

TOTAL DE CONSTANCIAS: 1 (UNA)

e. 29/4 Nº 184.148 v. 29/4/97

DIRECCION GENERAL IMPOSITIVA

- LISTADO DE CONSTANCIAS DEFINITIVAS DE NO RETENCION DEL IMPUESTO A LAS GANANCIAS - ART. 28 - RESOLUCION GENERAL Nº 2784

DEPENDENCIA: REGION RESISTENCIA - DTO. PCIA. ROQUE SAENZ PEÑA

CODIGO: 401

NUMERO DE CONSTANCIA	CUIT Nº	CONTRIBUYENTE PETICIONARIO
01-401-97	20-07879301-6	INDURAIN, ANDRES ORLANDO

TOTAL DE CONSTANCIAS: 1 (UNA)

Cr. RICARDO RAMON PEREYRA, Jefe (Interino) Dto. P. R. Sáenz Peña

e. 29/4 Nº 184.149 v. 29/4/97

ADMINISTRACION NACIONAL DE ADUANAS

Se notifica al Sr. RAMIREZ, FERNANDO SANTIAGO que en el Expediente Nº 601.169/93 en trámite por ante el Departamento Contencioso, Secretaría de Actuación Nº 3, sito en Avenida Paseo Colón Nº 635, Piso 2º de esta Cap. Fed., se ha dictado la siguiente providencia: Buenos Aires, 12/6/95... CORRASE VISTA, de todo lo actuado por el término de diez (10) días hábiles administrativos a RAMIREZ, FERNANDO SANTIAGO para que evacue su defensa y ofrezca toda la prueba conducente de acuerdo a los arts. 1101, 1104, y c. c. del C. A. bajo apercibimiento previsto en el art. 1105 del citado cuerpo legal, imputándosele la infracción del art. 970 del C. A. En la primera presentación deberán constituir domicilio dentro del radio urbano de esta aduana, en atención a lo normado por los arts. 1001, 1002, 1003, 1004 y 1005 del C. A. En caso de estar a derecho por interpósita persona, el presentante deberá acreditar la personería invocada, en mérito de lo estatuido por los arts. 1030 a 1033 inclusive del referido ordenamiento legal, debiéndose observar la exigencia que determina su art. 1034 siendo de aplicación el art. 1103 del mencionado texto legal. Se hace saber que el importe de los tributos asciende a $ 2.260,50 en los términos de los arts. 794 y 799 del C. A. Asimismo, hágase saber el importe mínimo de la multa que pudiere corresponder en los términos de los arts. 930 y 932 del C. A. NOTIFIQUESE.

IMPORTE MINIMO DE MULTA $ 1.050.

Dr. ANTONIO C. PIERRI, Jefe Dpto. Contencioso

e. 29/4 Nº 184.144 v. 29/4/97

ADUANA DE SANTA FE

Se cita a las personas que más abajo se detallan, juntamente con el sumario al que se encuentran afectados, y se les CORRE VISTA por el plazo de diez (10) días hábiles para que presenten su defensa y ofrezcan pruebas, imputándoseles la infracción prevista en el artículo del Código Aduanero que en cada caso se indica, bajo apercibimiento de rebeldía. Deberán constituir domicilio en el radio urbano de esta Aduana (Art. 1001 C. A.), bajo apercibimiento de lo previsto en el Art. 1004 del C. A. A los fines previstos en los Arts. 930 y ss. del citado código, se hace saber el mínimo de la multa que corresponde en cada caso:

SUMARIOS CONTENCIOSOS	CAUSANTES	INF. ART.	MULTA
SA62/93/723	Heber NAUPA	985 y ss. C. A.	$ 283.40
SA62/93/736	Manuela BRACERO SAEZ	986/987 C. A.	$ 589,22
SA62/93/763	Raúl del Valle CORTEZ	987 C. A.	$ 617.76
SA62/93/805	Gustavo FIGUEROA	986/987 C. A.	$ 372.00
SA62/93/846	Celia Vicenta SOSA	985/986/987 C. A.	$ 141.57
SA62/97/10	Nancy Beatriz MURUA	985/986/987 C. A.	$ 250.50
SA62/95/997	Antonia Yolanda MELO	985/986/987 C. A.	$ 750.91
SA62/96/121	Oscar Gerónimo AVENDAÑO	985/986/987 C. A.	$ 206.39
SA62/96/118	Enrique Hugo DELGADO	985/986/987 C. A.	$ 188.57
SA62/96/108	María del Valle BENITEZ	987 C. A.	$ 293.03
SA62/95/101	María Ester VILLA	987 C. A.	$ 664.17
SA62/95/102	Osvaldo Raúl FONTANA	987 C. A.	$ 1774.50
SA62/95/78	Beatriz J. LLAGONE	978 C. A.	$ 119.60
	Valetiano J. RUBIO		
	José E. HERNANDEZ		
SA62/93/893	Irma A. RIVAROLA	985/986/987 C. A.	$ 114.29
SA62/96/65	Dante RAVERA	986/987 C.A.	$ 3498.30
SA62/96/125	Eduardo Marcelo RASO	985/986/987 C. A.	$ 164.51
SA62/96/117	Carlos Faustino CORREA	985/986/987 C. A.	$ 177.40
SA62/93/909	Alberto Jorge PAEZ	985/986/991 C. A.	$ 829.26
SA62/93/09	Luis PEÑALBA	985/986/987 C. A.	$ 3367.40
	Héctor Mario RICO	985/986/987 C. A.	$ 2439.80
SA62/96/122	Nuri Ester MARTIN	985/986/987 C. A.	$ 274.31

Santa Fe, Abril 22, 1997. — Firmado: ROBERTO HORACIO BENSO - Administrador Aduana de Santa Fe. Sita en Rivadavia 2622, Santa Fe.

e. 29/4 Nº 184.111 v. 29/4/97

ADMINISTRACION NACIONAL DE ADUANAS

ADUANA DE SAN JAVIER

La Aduana de San Javier, cita a los interesados de las causas sumariales que se detallan más abajo, por este único medio en una publicación en el Boletín Oficial conforme art. 1013 inc. h) del Código Aduanero - Ley Nº 22.415, para que se presente en los términos del art. 1094 inc. b) del mismo texto legal a presenciar la verificación de las mercaderías secuestradas en las actuaciones que en cada caso se indican, acto que se realizará el día ocho de mayo de mil novecientos noventa y siete en el horario de 8,00 a 12,00 hs. en el Depósito de Secuestro de esta Aduana, sito en E. Lazzaga s/nº de esta localidad, en caso de la no concurrencia, el acto se realizará igualmente perdiéndose el derecho de reclamar contra el resultado (Art. 242 C. A.).

EXPEDIENTE	INTERESADO
SA54-080/96	VILLALBA RUBEN ARELI
SA54-085/96	DE ASUNCION JUAN CARLOS RAMON
SA54-008/97	FUCHS EDGARDO ARIEL
SA54-013/97	AGUIRRE ERNESTO OSCAR
SA54-015/97	RAMIREZ SILVIO
SA54-017/97	BENITEZ JUAN CARLOS
SA54-018/97	MANCUELLO JULIO
SA54-019/97	NACIMENTO BERNABE LEONARDO
SA54-024/97	CORREA ANGEL

San Javier, 9 de abril de 1997

JOSE LUIS AQUINO, Administrador Aduana de San Javier

e. 29/4 Nº 184.143 v. 29/4/97

ADMINISTRACION NACIONAL DE ADUANAS

ADUANA DE POCITOS

(Arts. 1101 y 1013 inc. h)

Se cita a los interesados que más abajo se detallan para que dentro de DIEZ (10) DIAS hábiles perentorios, comparezcan en los Sumarios Contenciosos respectivos a presentar sus defensas y ofrecer pruebas por la presunta infracción imputada bajo apercibimiento de rebeldía. Deberán constituir domicilio dentro del radio de esta Aduana (art. 1001 del C. A.) bajo apercibimiento de lo normado en el Art. 1004 del citado Texto Legal. — Fdo. RONALDO ALFREDO MAC LEAN - Jefe IV Región Aduanera a/c Aduana de Pocitos. — Avda. 9 Julio 150 - Profesor Salvador Mazza, Salta.

SUMARIO	INTERESADO	INFRAC.	MULTA
SC-285-92	YOUNG JA HONG LEE Y HONG JUNG KOO	947	0.00
SC-743-92	RAMON CHAPARRO	947	0.00
SC-804-92	ELDA NOEMI OVIEDO	987	234.00
SC-809-92	OSCAR ALBERTO ROBLES	995/987	830.00
SC-810-92	MARTA SANCHEZ RAMOS	947	0.00
SC-817-92	ALBERTO LUIS OVANDO	986	137.00
SC-852-92	MIRIAN ELENA PEDERNERA	987	491.00
SC-859-92	BERNARDO LAUREANO	947	0.00
SC-862-92	ANTONIA DEL ROSARIO RIVERO	947	0.00
SC-927-92	FLORA LUNDA OCAMPO	947	0.00
SC-1304-92	IGNACIO GUANACO	947	0.00
SC-1539-92	DAMIANA CAYARI	947	0.00
SC-1640-92	ENRIQUE GERMAN ROBLES	986/987	390.05
SC-1787-92	HUGO RENE FERNANDEZ	985/987	462.43
SC-1795-92	ANTONIO CHAVEZ	985	114.78
SC-1798-92	BENITO EDGARDO PAEZ	985/986	155.23
SC-1802-92	JUANA AXAMA	985	59.25
SC-1803-92	MIGUEL ANGEL MOLINA	985	253.20
SC-1840-92	SILVIA GRACIELA ALBORNOZ	987	352.32

e. 29/4 Nº 184.136 v. 29/4/97

ADMINISTRACION NACIONAL DE ADUANAS

ADUANA DE POCITOS

(Art. 1101 y 1013 inc. h)

Se cita a los interesados que más abajo se detallan para que dentro de DIEZ (10) DIAS hábiles perentorios, comparezcan en los Sumarios Contenciosos respectivos a presentar sus defensas y ofrecer pruebas por la presunta infracción imputada y bajo apercibimiento de rebeldía. Deberán constituir domicilio dentro del radio de esta Aduana de Pocitos (Art. 1001 del C.A.) bajo apercibimiento de lo normado en el Art. 1004 del citado Texto Legal. Se le notifica que podrá concurrir a esta Dependencia dentro del TERCER (3) DIA hábil de la notificación de la presente a los fines de la verificación de la mercadería en trato (art. 1094 inc. c) del C.A.), bajo apercibimiento de tenerlo conforme con la misma, también se le notifica que en caso de haber entre la mercadería cigarrillos será destruida transcurridos CINCO (5) DIAS de recibida la presente (arts. 438;439 y 448 del C.A.). — Fdo.: Administrador Aduana de Pocitos, Avda. 9 de Julio 150 Profesor Salvador Mazza, Salta. — RONALDO ALFREDO MAC LEAN, Jefe Región Aduanera IV a Cargo Aduana de Pocitos.

SUMARIOS	INTERESADO	INFRAC.	MULTA	TRIBUTOS
SC-548-97	ROXANA FERNANDEZ	987	53.19	13.19
SC-572-97	ALBERTO LUCIO ZAMORA	987	37.23	9.23
SC-581-97	NESTOR LUIS SALMON	987	53.19	13.19
SC-610-97	RENE LORENZO GARECA	947	0.00	0.00
SC-647-97	LEOPOLDO ABDALA Y/O REPRES. LEGAL	987	615.27	201.15
SC-652-97	IRMA FLORES	987	240.77	87.77
SC-653-97	TIMOTEO ALFARO	987	603.58	204.25
SC-654-97	PETRONA FRIAS	985-7	81.77	29.14
SC-655-97	MIGUEL ESCOBAR	987	85.13	25.15
SC-656-97	ANA GOMEZ	985-7	124.36	85.70
SC-667-97	NANCY NERY PONCE	987	194.58	65.58
SC-668-97	SILVIA ROSA PONCE	987	235.29	79.29
SC-669-97	ARMANDO BENITEZ	947	0.00	0.00
SC-670-97	VICENTA CONDORI	947	174.47	58.47
SC-672-97	MARIA CRISTINA ALARCON	986-7	238.54	92.17
SC-687-97	JUANA ANTONIA FLORES	987	150.83	50.83
SC-691-97	ADELA VILMA FERNANDEZ	987	265.46	89.46
SC-693-97	MARTHA ROJAS HINOJOSA	987	365.01	123.01
SC-695-97	ESTELA ESCALADA	987	134.24	45.24
SC-710-97	CARLOS BALMACEDA	987	147.70	49.78
SC-713-97	JULIA DEL CARMEN MIRANDA	987	228.44	79.52

SUMARIOS	INTERESADO	INFRAC.	MULTA	TRIBUTOS
SC-714-97	NICOLAS ACÑURA	987	242.09	87.05
SC-716-97	ROSA CRUZ	987	192.61	70.21
SC-717-97	FLORENCIA FLORES	987	126.47	44.87
SC-718-97	MARTA REYNAGA	987	329.33	115.13
SC-777-97	JUAN DOMINGO MACLIN CRUZ	985	101.23	40.03
SC-780-97	VIVIANA ACUÑA	987	144.46	52.66
SC-782-97	FIDEL DANIEL HUARANCA	987	361.99	117.19
SC-783-97	ROSARIO PANIAGUA	987	638.01	206.55
SC-791-97	CANDIDA EVA RAMIREZ	987	92.39	30.68
SC-799-97	CARLOS JACINTO FERREYRO	987	415.48	150.79

e. 29/4 Nº 184.137 v. 29/4/97

ADMINISTRACION NACIONAL DE ADUANAS

ADUANA DE POCITOS

(Art. 1101 y 1013 inc. h)

Se cita a los interesados que más abajo se detallan para que dentro de DIEZ (10) DIAS hábiles perentorios, comparezcan en los Sumarios Contenciosos respectivos a presentar sus defensas y ofrecer pruebas por la presunta infracción imputada bajo apercibimiento de rebeldía. Deberán constituir domicilio dentro del radio de esta Aduana (art. 1001 del C.A.) bajo apercibimiento de lo normado en el Art. 1004 del citado Texto Legal. — Fdo.: RONALDO ALFREDO MAC LEAN - Jefe IV Región Aduanera A/C Aduana de Pocitos. - Avda. 9 de Julio 150 - Profesor Salvador Mazza, Salta.

SUMARIO	INTERESADO	INFRAC.	MULTA
SC-30-92	FABIAN ARIEL ALTAMIRANO Y/O REPRES. LEGAL	987	0.00
SC-394-92	NILO ADOLFO PANTALEON	986	1139.08
SC-619-92	MODESTO HUANCA	986/987	890.44
SC-776-92	MODESTA CASTRO	985	107.75
SC-1514-92	SIMONE FERNANDEZ	987	435.35
SC-1733-92	CLAUDIA FRANCISCA CABANA	987	381.19
SC-1805-92	LUCIA RIVERO	985/987	107.29

e. 29/4 Nº 184.140 v. 29/4/97

ADMINISTRACION NACIONAL DE ADUANAS

ADUANA DE POCITOS

(Art. 1101 y 1013 inc. h)

Se cita a los interesados que más abajo se detallan para que dentro de DIEZ (10) DIAS hábiles perentorios, comparezcan en los Sumarios Contencioso respectivos a presentar sus defensas y ofrecer pruebas por la presunta infracción imputada y bajo apercibimiento de rebeldía. Deberán constituir domicilio dentro del radio de esta Aduana de Pocitos (Art. 1001 del C.A.) bajo apercibimiento de lo normado en el Art. 1004 del citado Texto Legal. Se le notifica que podrá concurrir a esta Dependencia dentro del TERCER (3) DIA hábil de la notificación de la presente a los fines de la verificación de la mercadería en trato (art. 1094 inc. c) del C.A.), bajo apercibimiento de tenerlo conforme con la misma. También se le notifica que en caso de haber entre la mercadería cigarrillos será destruida transcurridos CINCO (5) DIAS de recibida la presente (arts. 438;439 y 448 del C.A.). – Fdo.: Administrador Aduana de Pocitos, Avda. 9 de Julio 150 Profesor Salvador Mazza, Salta. — RONALDO ALFREDO MAC LEAN, Jefe Región Aduanera IV a cargo Aduana de Pocitos.

SUMARIOS	INTERESADO	INFRAC.	MULTA	TRIBUTOS
SC-109-97	OSCAR AGUILERA FIERRO	947	0.00	0.00
SC-280-97	BASILIA FERNANDEZ	987	390.67	130.57
SC-358-97	LILIANA RAMIREZ	947	0.00	0.00
SC-382-97	FREDY QUIROGA	947	0.00	0.00
SC-431-97	FRANCISCO GUTIERREZ	947	0.00	0.00
SC-447-97	NICOLAZA SEREZO	947	0.00	0.00
SC-448-97	NORMA SEREZO	947	0.00	0.00
SC-455-97	EDMUNDO CAUAYA LAZO	947	0.00	0.00
SC-506-97	ROSA JULIETA PACHECO	987	53.19	13.19
SC-510-97	FATIMA GALLARDO	987	53.19	13.19
SC-513-97	LORENZO RIVERO	987	53.19	13.19
SC-541-97	PABLO RUIZ SANTOS	987	53.19	13.19
SC-549-97	JUANA LOPEZ	987	53.19	13.19
SC-550-97	ANA PEREZ	987	53.19	13.19
SC-586-97	RAMONA ALARCON	987	53.19	13.19
SC-606-97	GUADALUPE CABALLEROS	947	0.00	0.00
SC-609-97	JORGE ORTEGA	987	54.52	13.72
SC-620-97	MIRTHA CEDRO	987	267.75	95.35
SC-651-97	ELOISA EDID LEIVA	987	314.24	110.24
SC-660-97	CARLOS ALBERTO GIAMPORTONI	987	505.90	167.05
SC-674-97	NIEVES TOLEDO	987	190.50	64.50
SC-680-97	CLEMIRA ALANIS	987	260.36	90.36
SC-688-97	MARTA BEATRIZ ROSAS	987	167.24	57.24
SC-690-97	MIGUEL GENARO ROJAS	987	241.32	81.32
SC-694-97	RUTH MERIDA SOTO	987	285.07	96.07
SC-701-97	MERCEDES APARICIO	987	173.45	58.45
SC-702-97	FRANCISCO SANTIAGO VILLAR	987	640.98	220.74
SC-706-97	ELENA NADESDA URQUIZO PATINO	987	1184.13	425.25
SC-711-97	JUAN CALDERON	987	161.12	53.31
SC-712-97	ALEJANDRINA AHUMADA	987	265.46	85.94
SC-769-97	FERNANDO ELIAS LOPEZ	987	198.24	66.66
SC-788-97	LUCIO ALFORO	987	192.61	70.21
SC-789-97	PASCUAL GARECA	987	10.64	2.64
SC-793-97	ALFREDO LOPEZ CHURATA	987	233.79	77.73
SC-808-97	IGNACIO HUANACO	987	371.10	117.12
SC-809-97	ANGEL MARCANI MAMANI	947	333.34	45.29
SC-813-97	HONORATO LOPEZ AVENDANO	987	256.82	93.62
SC-822-97	DIEGO CARMELO GUANTAY	947	143.02	24.59

e. 29/4 Nº 184.141 v. 29/4/97

ADMINISTRACION NACIONAL DE ADUANAS

ADUANA DE POCITOS

(Art. 1101 y 1013 inc. h)

Se cita a los interesados que más abajo se detallan para que dentro de DIEZ (10) DIAS hábiles perentorios, comparezcan en los Sumarios Contenciosos respectivos a presentar sus defensas y ofrecer pruebas por la presunta infracción imputada y bajo apercibimiento de rebeldía. Deberán constituir domicilio dentro del radio de esta Aduana de Pocitos (Art. 1001 del C.A.) bajo apercibimiento de lo normado en el Art. 1004 del citado Texto Legal. Se le notifica que podrá concurrir a esta Dependencia dentro del TERCER (3) DIA hábil de la notificación de la presente a los fines de la verificación de la mercadería en trato (art. 1094 inc. c) del C.A.), bajo apercibimiento de tenerlo conforme con la misma. También se le notifica que en caso de haber entre la mercadería cigarrillos será destruida transcurridos CINCO (5) DIAS de recibida la presente (arts. 438;439 y 448 del C.A.). – Fdo.: Administrador Aduana de Pocitos, Avda. 9 de Julio 150 Profesor Salvador Mazza, Salta. — RONALDO ALFREDO MAC LEAN, Jefe Región Aduanera IV a cargo Aduana de Pocitos.

SUMARIOS	INTERESADO	INFRAC.	MULTA	TRIBUTOS
SC-823-97	MARIA ROMERO	987	26.60	6.60
SC-824-97	ROBERTA FLORES	987	26.60	6.60
SC-836-97	NIEVES CRUZ FLORES	987	361.99	117.19
SC-837-97	TITO POCOMANI	987	766.58	276.98
SC-856-97	MIGUEL TEJERINA	947	21.80	2.74
SC-857-97	JUAN CIRIACO	947	71.42	21.33
SC-858-97	LIDIA MAMANI MEDRANO	947	2205.36	0.00
SC-865-97	APOLINAR AGUILAR VILLENA	987	21.80	5.80
SC-871-97	MARTA GONZALEZ	947	2579.20	417.50
SC-872-97	ROBERTO BELTRAN	947	294.82	65.81
SC-876-97	MACARIO REJAS CRUZ	987	590.57	203.99
SC-878-97	GLADYS NOEMI BARRIENTOS	987	577.16	
SC-882-97	MARIA ISABEL LEON	987	773.76	250.50
SC-885-97	JUAN SOLANO FLORES	987	120.44	43.94
SC-892-97	HUMBERTO ROMERO Y/O REPR. LEGAL	987	916.73	294.23
SC-899-97	TORIBIO MOLLOJA	987	389.01	138.29
SC-905-97	NORMA NOEMI MARTINEZ	987	178.59	60.27
SC-922-97	FRANCISCO SAAVEDRA GALLARDO	987	54.52	13.72
SC-934-97	RAFAEL LEOPOLDO CISNEROS	947	784.32	132.16
SC-941-97	LUCIO PARTES	947	1034.69	348.69
SC-942-97	MARTHA RIOS	987	153.85	51.85

e. 29/4 Nº 184.142 v. 29/4/97

AVISOS OFICIALES
ANTERIORES

PRESIDENCIA DE LA NACION

SECRETARIA DE DESARROLLO SOCIAL

INSTITUTO NACIONAL DE ACCION COOPERATIVA Y MUTUAL

EL INSTITUTO NACIONAL DE ACCION COOPERATIVA, sito en Avda. Belgrano Nº 1656/58, Capital Federal, hace saber a la COOPERATIVA DE TRABAJO "SAN LUIS" LTDA., MATRICULA 14.422, con último domicilio en la calle Matheu Nº 1791, piso 15 de CAPITAL FEDERAL, que se ha ordenado instruirle sumario, previsto en el art. 101 de la Ley 20.337, modificada por la Ley 22.815, mediante Resolución Nº 656/97 INACyM, que en lo pertinente expresa: "Buenos Aires, 03/ABRIL/1997. VISTO, el Expediente Nº 64.750/97, correspondiente a la Cooperativa de Trabajo "SAN LUIS" Limitada, matrícula Nº 14.422, con domicilio legal en Capital Federal, y CONSIDERANDO: ... Los vocales del Directorio del Instituto Nacional de Acción Cooperativa y Mutual RESUELVEN: Art. 1º Instruir sumario a la COOPERATIVA DE TRABAJO "SAN LUIS" LIMITADA, matrícula Nº 14.442 con domicilio legal en Capital Federal. Art. 2º Dése intervención a la Gerencia de Fiscalización y Contralor Cooperativo y Mutual a los fines previstos en el artículo anterior. Art. 3º. De forma. Fdo. Dr. Jesús H. Maciel y C.P. Angel José Pedano. Vocales. En el expediente referenciado se ha designado a la suscripta instructora sumariante quien, mediante Prov. sumarial Nº 08/97, ha fijado el plazo de diez (10) días para que la entidad presente el descargo y ofrezca la prueba que haga a su derecho (Art. 1º inc. f, aps. 1 y 2 de la Ley 19.549). Intímasela, asimismo a que en el mismo término constituya domicilio especial en el radio de la Capital Federal y denuncie el real conforme lo prescripto en los Arts. 19, 20, 21 y 22 del Decreto Nº 1759/72 (T.O. 1991).— Fdo.: Dra. ELENA DOMINGUEZ. Instructora Sumariante.

e. 28/4 Nº 183.971 v. 30/4/97

PRESIDENCIA DE LA NACION

PREFECTURA NAVAL ARGENTINA

La PREFECTURA NAVAL ARGENTINA convoca a todos los ciudadanos que dictaron cursos de buceo deportivo aprobados por esta Institución, con el objeto de ser reconocidos como "Instructores de Buceo deportivos".

Los requisitos son los siguientes:

A) Haber sido responsable directo en el dictado de más de cuatro (4) cursos de buceo deportivo, y sus alumnos examinados por esta Institución;

B) Haber rubricado las actas de exámenes correspondientes;

C) Haber dictado el primer curso entre los años 1980 y 1989 y el último curso, entre los años 1990 y 1997.

Las personas interesadas deberán presentarse hasta el día 25 de abril de 1997 en el horario de 08:00 a 12:00 horas, en el Servicio de Salvamento, Incendio y Contaminación (SERSICO), sito en Av. Tomás Alba Edison 988 Dársena "F" Puerto Nuevo Capital Federal, o consultar al TE: (01) 312-1238. — JORGE ALBERTO GAMBERALE, Prefecto, Departamento Deporte Náutico.

e. 23/4 Nº 183.463 v. 29/4/97

BANCO CENTRAL DE LA REPUBLICA ARGENTINA

El Banco Central de la República Argentina, cita y emplaza por el término de 10 (diez) días a la señora CABEZAS de URIARTE SARA TERESA y al señor URIARTE CESAR GUSTAVO para que comparezcan en Sumarios de Cambio, sito en Reconquista 266, Edificio Sarmiento, Piso 1º, Oficina "15", Capital Federal, a estar a derecho en el Expediente Nº 100.520/94 Sumario Nº 2819, que se sustancia en esa Institución de acuerdo con el artículo 8º de la "Ley del Régimen Penal Cambiario, texto ordenado 1995" (conf. Decreto Nº 480/95), bajo apercibimiento de Ley. Publíquese por 5 (cinco) días.

e. 28/4 Nº 183.936 v. 5/5/97

BANCO CENTRAL DE LA REPUBLICA ARGENTINA

El Banco Central de la República Argentina notifica a los señores MARTIN ALTAMIRA (D. N. I. Nº 12.509.639); GUILLERMO ALTAMIRA (D. N. I. Nº 11.975.064); RAUL EDUARDO FERREYRA (L. E. Nº 8.000.538); y JOSE LUCRECIO TAGLE (h.) (L. E. 8.000.786), que se ha dispuesto la apertura del período de prueba en el sumario financiero Nº 747, Expediente Nº 102.071/90, que se le instruye en los términos del artículo 41 de la Ley 21.526. Eventuales vistas en Reconquista 266, Edificio Sarmiento, piso 2º, oficina 25 de 10 a 15 horas. Publíquese por tres días.

e. 28/4 Nº 183.937 v. 30/4/97

BANCO CENTRAL DE LA REPUBLICA ARGENTINA

El Banco Central de la República Argentina, cita y emplaza por el término de 10 (diez) días a la entidad MIGUEL ANGEL ZANETTO SOC. ANON., a la señora RIZZO CORALLO de ZANETTO, SILVANA EUGENIA y a los señores PEIRANO, ENRIQUE JUAN y ZANETTO, MIGUEL ANGEL, para que comparezcan en Sumarios de Cambio, sito en Reconquista 266, Edificio Sarmiento, Piso 1º, Oficina "15", Capital Federal, a estar a derecho en el Expediente Nº 014.976/91 Sumario Nº 2345, que se sustancia en esta Institución de acuerdo con el artículo 8º de la "Ley del Régimen Penal Cambiario Nº 019.359, texto ordenado por Decreto Nº 1265/82, bajo apercibimiento de Ley. Publíquese por 5 (cinco) días.

e. 28/4 Nº 183.938 v. 5/5/97

BANCO CENTRAL DE LA REPUBLICA ARGENTINA

El Banco Central de la República Argentina, cita y emplaza por el término de 10 (diez) días a los señores AWERBUCH HERSZ y MARKMAN SAUL ENRIQUE, para que comparezcan en Sumarios de Cambio, sito en Reconquista 266, Edificio Sarmiento, Piso 1º, Oficina "15", Capital Federal, a estar a derecho en el Expediente Nº 033.702/91 Sumario Nº 2604, que se sustancia en esta Institución de acuerdo con el artículo 8º de la "Ley del Régimen Penal Cambiario, Nº 019.359, texto ordenado por Decreto Nº 1265/82, bajo apercibimiento de Ley. Publíquese por 5 (cinco) días.

e. 28/4 Nº 183.939 v. 5/5/97

BANCO CENTRAL DE LA REPUBLICA ARGENTINA

El Banco Central de la República Argentina, cita y emplaza por el término de 10 (diez) días a la MIDES Sociedad Anónima Algodonera Del Chaco Industr. Comerc. Inmob. y Agropecuaria (e.q.) y a los señores DE ROYERE CARLOS ENRIQUE - FOUNTOTOS MIGUEL - MENGOULIS PANDELIS - TCHOMLEKDJOGLOU JORGE y TCHOMLEKDJOGLOU STYLIANOS, para que comparezcan en Sumarios de Cambio, sito en Reconquista 266, Edificio Sarmiento, Piso 1º, Oficina "15", Capital Federal, a estar a derecho en el Expediente Nº 05.954/96 Sumario Nº 2761, que se sustancia en esta Institución de acuerdo con el artículo 8º de la "Ley del Régimen Penal Cambiario, texto ordenado 1995" (conf. Decreto Nº 480/95), bajo apercibimiento de Ley Publíquese por 5 (cinco) días.

e. 28/4 Nº 184.083 v. 5/5/97

MINISTERIO DE ECONOMIA Y OBRAS Y SERVICIOS PUBLICOS

DIRECCION GENERAL IMPOSITIVA

DIVISION FISCALIZACION EXTERNA 17 A

Resolución Nº 352/97

Bs. As., 18/4/97

VISTO...

CONSIDERANDO...

EL SR. JEFE
DE LA DIVISION FISCALIZACION EXTERNA 17 A
RESUELVE:

ARTICULO 1º — Estimar la denuncia formulada por el Sr. Smietuch Joaquín Alberto con D.N.I. Nº 10.175.835 con domicilio declarado en la calle O'Brien 1635 Gran Bourg, Pcia. de Buenos Aires, en cuanto a la falta de aportes por el período 11/96.

ARTICULO 2º — Notifíquese al Sr. Smietuch Joaquín Alberto en el domicilio mencionado en el artículo 1º y pase a la Agencia Nº 5 para su conocimiento y demás efectos. — C. P. MARCELO DIEGO LABAT, Jefe (Int.), División Fiscalización Externa Nº 17 A.

e. 28/4 Nº 184.066 v. 5/5/97

MINISTERIO DE ECONOMIA Y OBRAS Y SERVICIOS PUBLICOS

DIRECCION GENERAL IMPOSITIVA

Buenos Aires, 22/4/97

D.G.I. COMUNICA

Se informa que mediante Comunicado Nº 1597/97 se amplió al 30/5/97 la fecha de cierre del llamado a Concurso Interno de Jefatura de Región Nº 2, dado a conocer mediante Comunicado Nº 1594/97 publicado en el Boletín Oficial, del 19/3, 20/3 y 21/3/97, exclusivamente para agentes que revistan en la Planta Permanente de la DIRECCION GENERAL IMPOSITIVA, suscripto por el Sr. SUBDIRECTOR GENERAL DE ADMINISTRACION, CONT. PUB. VICTOR FERNANDEZ BALBOA.

e. 28/4 Nº 183.988 v. 30/4/97

MINISTERIO DE ECONOMIA Y OBRAS Y SERVICIOS PUBLICOS

SECRETARIA DE OBRAS PUBLICAS Y TRANSPORTE

SUBSECRETARIA DE GESTION DE LOS RECURSOS HIDRICOS

GOBIERNO DE LA PROVINCIA DE LA RIOJA

MINISTERIO DEL DESARROLLO DE LA PRODUCCION Y TURISMO

Licitación Pública Nacional e Internacional

Concesión: Servicio de Agua Potable y Desagües Cloacales actualmente operados por la Empresa Provincial de Obras Sanitarias de la Rioja (EPOSLaR) en los conglomerados urbanos de La Rioja, Chilecito y Chamical.

El objeto del llamado, que realiza la Subsecretaría de Gestión de los Recursos Hídricos por cuenta y orden del Gobierno de la Provincia, es el otorgamiento de la concesión arriba descripta, en las condiciones previstas en el Marco Regulatorio del Servicio Público de Agua Potable y Desagües Cloacales en la Provincia de La Rioja, Ley Provincial Nº 6281, y de acuerdo a las disposiciones de la versión preliminar del Pliego de Bases y Condiciones para la licitación de la concesión aprobado por Decreto de la Función Ejecutiva Provincial Nº 354/97.

Venta del Pliego: CASA DE LA PROVINCIA DE LA RIOJA en la ciudad de BUENOS AIRES, Avda. Callao 745 a partir del 28 de abril de 1997.

Costo del Pliego: $ 5.000.-

Registro de interesados y entrega de documento de difusión en la CASA DE LA PROVINCIA DE LA RIOJA, Avda. Callao 745, en la SUBSECRETARIA DE GESTION DE LOS RECURSOS HIDRICOS, Hipólito Yrigoyen 250, Piso 11º, Oficina 1131, en la Ciudad de Buenos Aires, y en la Sede de EPOSLaR, calle Joaquín V. González 9, en la ciudad de La Rioja, a partir del 21 de abril de 1997.

Data Room: CASA DE LA PROVINCIA DE LA RIOJA en la ciudad de BUENOS AIRES, Avda. Callao 745, a partir del 21 de abril de 1997.

Consultas: SUBSECRETARIA DE GESTION DE LOS RECURSOS HIDRICOS, Hipólito Yrigoyen 250, Piso 11º, Oficina 1131, a partir del 21 de abril de 1997.

Fecha de apertura: 27 de junio de 1997, a las 17 horas en la CASA DE LA PROVINCIA DE LA RIOJA, Avda. Callao 745.

e. 21/4 Nº 183.304 v. 5/5/97

SEPARATAS

EDITADAS POR LA DIRECCION NACIONAL DEL REGISTRO OFICIAL
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA

Suipacha 767, de 9.30 a 12.30 hs. y de 14.00 a 15.30 hs. y Libertad 469, de 8.30 a 14.30 hs.

- **Nº 159 - Ley Nº 21.541**

  TRASPLANTES DE ORGANOS Y MATERIALES ANATOMICOS — $ 2,90

- **Nº 212 - Ley Nº 22.450 y Decreto Nº 42/81**

  LEY DE MINISTERIOS
  Ley de competencia de los ministerios nacionales y derogación de la Ley Nº 20.524. Creación y asignación de funciones de las Subsecretarías de las distintas áreas ministeriales — $ 8,90

- **Nº 217 - Ley Nº 22.428 y Decreto Nº 681/81**

  CONSERVACION DE LOS SUELOS
  Régimen legal para el fomento de la acción privada y pública tendiente a la conservación y recuperación de la capacidad productiva de los suelos — $ 3,50

- **Nº 220 - Decreto Nº 1833/81**

  UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES
  Estatuto — $ 3,50

- **Nº 232 - Ley Nº 23.071**

  ASOCIACIONES PROFESIONALES DE TRABAJADORES — $ 2,90

- **Nº 238**

  INDICE CRONOLOGICO - NUMERICO DE DECRETOS DEL PODER EJECUTIVO NACIONAL
  Año 1983 — $ 5,90

- **Nº 239**

  INDICE CRONOLOGICO - NUMERICO DE DECRETOS DEL PODER EJECUTIVO NACIONAL
  Año 1984 - 1er Semestre — $ 15,80

- **Nº 240**

  INDICE CRONOLOGICO - NUMERICO DE DECRETOS DEL PODER EJECUTIVO NACIONAL
  Año 1984 - 2º Semestre — $ 18,20

- **Nº 242**

  INDICE CRONOLOGICO - NUMERICO DE DECRETOS DEL PODER EJECUTIVO NACIONAL
  Año 1985 - 1er Semestre — $ 11,60

- **Nº 243**

  IMPUESTO AL VALOR AGREGADO
  Ley Nº 23.349 — $ 6,80

- **Nº 244**

  INDICE CRONOLOGICO - NUMERICO DE DECRETOS DEL PODER EJECUTIVO NACIONAL
  Año 1985 - 2º Semestre — $ 19,85

- **Nº 246**

  LEY DE ASOCIACIONES SINDICALES Y SU REGLAMENTACION
  Ley Nº 23.551 - Decreto Nº 467/88 — $ 3,80

- **Nº 247**

  CODIGO PROCESAL PENAL - Segunda Edición
  Ley Nº 23.984 — $ 16,25

- **Nº 253**

  LEY DE CONCURSOS Y QUIEBRAS
  Ley Nº 24.522 — $ 3,80

- **Nº 255**

  SISTEMA NACIONAL DE LA PROFESION ADMINISTRATIVA
  Resolución S.F.P. Nº 299/95 — $ 6,50